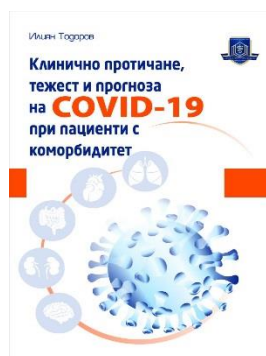


Резюмета на научни трудове на
гл. ас. д-р Илиян Тодоров Тодоров, дм
във връзка с участие в конкурс за заемане на академична длъжност „доцент“ –
област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1. медицина,
научна специалност „инфекциозни болести“

A1. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ –
„Промени в серумния амилоид А протеин при някои инфекциозни заболявания, с вирусна
етиология“, 2020, 110 стр., Варна.

В3. Хабилитационен труд – монография – „Клинично протичане, тежест и прогноза на
COVID-19 при пациенти с коморбидитет“



Автор: Илиян Тодоров

Издател: Медицински университет – Варна

ISBN: ISBN 978-619-221-419-7

Година на издаване: 2022

Обем: 232 стр.

Монографичният труд „Клинично протичане, тежест и прогноза на COVID-19 при пациенти с коморбидитет“ е фокусиран върху особеностите на инфекцията със SARS-CoV-2 при специфична група пациенти, каквито са болните с хронични, придружаващи заболявания.

В началото са представени общи данни за сем. Coronaviridae, касаещи историята на тяхното откриване, съвременната класификация на отделните представители, спецификите в морфологичната и геномната им структура. Описани са още основните етапи от репликационния цикъл на вирусите, в светлината на последните открития по въпроса. Представена е информация относно методите за култивиране, степен и спектър на заразителност и патогенност, както и устойчивост спрямо действието на различни физични и химични условия. Детайлно са разгледани епидемиологичните характеристики, патогенезата и клиничното протичане на коронавирусните заболявания. Поставен е акцент върху познанията, натрупани по време на епидемичните взривове от тежък остър респираторен синдром /ТОРС/ и Близкоизточния респираторен синдром /МЕРС/, регистрирани съответно през 2003 и 2012 година. Етиологичните агенти на тези заболявания проявяват значително сходство със SARS-CoV-2 и по такъв начин натрупаният с тях опит, позволява да бъде скъсен времевият интервал за разработване на ефективни терапевтични и профилактични методики, приложими днес в случаите на COVID-19.

Втората част на монографията разглежда инфекциозното заболяване COVID-19 като самостоятелна нозологична единица. Описани са специфичните особености в морфологията на причинителя, механизмите на заразяване, патогенезата и спектъра от клинични прояви. Отчетени са достиженията в разработването на модерни методи за експресна диагностика. Посочени са още основни моменти в лечението и профилактиката, особено при пациенти, отнасящи се към рисковите групи за тежко протичане, част от които са и болните с придружаващи, неинфекциозни заболявания.

Същността на настоящия труд анализира именно връзката COVID-19-коморбидитет. Тежкият клиничен ход на болестта, нерядко приключваща фатално сред възрастни пациенти, поставя въпроса за хроничните, придружаващи заболявания като основен рисков фактор. В обзорната част са представени данни относно симптоматиката, възможните усложнения и прогнозата на инфекцията със SARS-CoV-2 при пациенти, страдащи от респираторни, кардиологични, гастроентерологични, хематологични, ортопедични и неврологични заболявания. Обсъдена е възможност за двупосочно повлияване. Подчертана е необходимостта от интердисциплинарен подход в тези случаи.

Отделна глава е посветена на резултатите от собствени наблюдения върху хоспитализирани пациенти с диагноза COVID-19, при които са налице данни за коморбидитет. Отчетени са важни за практиката изводи, които налагат повишено внимание при работа с подобен контингент болни, поради завишения процент смъртност, както вследствие тежкото клинично протичане на инфекцията, така и поради декомпенсация на основното заболяване.

Дифузното разпространение на случаите и високата заболяемост в страните от целия свят, наложи разкриване на т.нар. „COVID стационари“ в отделения, които не са профилирани за лечение на пациенти с инфекциозни заболявания. В тази връзка, настоящият монографичен труд би бил от полза не само за инфекционисти и епидемиолози, а също така и за всеки медицински специалист, намиращ се в тясна връзка със заболяването – интернисти, невролози, вирусолози, общопрактикуващи лекари и др.

Напрегнатият начин на живот, замърсяването на околната среда, влиянието на професионалните вредности и застаряващото население са съвременните детерминанти на хроничните неинфекциозни заболявания. Същевременно все още липсва пълно доверие в ефективната и вече широко достъпна специфична профилактика на COVID-19. Последната реално ограничава в значителен процент вероятността за заразяване и тежко протичане сред рискови групи, при които нерядко изходът е фатален. Предвид това, настоящата монография се оказва навременна, разглеждайки изключително актуален проблем, касаещ клиничното протичане, тежестта и прогнозата на COVID-19 при пациенти с коморбидитет и заедно с това представя съвременни и ценни данни относно диагностично-терапевтичното поведение при подобен контингент болни.

The present monograph “Clinical course, severity and prognosis of COVID-19 in patients with comorbidities” is focused on the SARS-CoV-2 infection features in a specific group of patients like those with chronic, preexisting diseases.

In the beginning, general data on the family Coronaviridae are presented, especially regarding the history of discovery, modern classification of the individual representatives, their morphology and genomic structures. The main stages of the replication cycle are also described, in the light of recent findings on the matter. An information regarding cultivation methods, degree and spectrum of infectivity and pathogenicity, as well as the resistance to the action of various physical and chemical factors is available. The epidemiological characteristics, pathogenesis and clinical course of the coronavirus diseases are discussed in details. Emphasis is placed on the knowledge gained during the epidemic outbreaks of Severe Acute Respiratory Syndrome /SARS/ and Middle East Respiratory Syndrome /MERS/, registered in 2003 and 2012, respectively. The etiologic agents of these diseases share a significant similarity with SARS-CoV-2, and thus the experience with them allows to shorten the time interval for developing effective therapeutic and prophylactic methods applicable today in cases of COVID-19.

The second part of the monograph examines the infectious disease COVID-19 as an independent nosological entity. The specific features in the morphology of the causative agent, the mechanisms of infection, the pathogenesis and the spectrum of clinical manifestations are described. The achievements in the development of modern methods for express diagnosis are reported. There are also key points in the treatment and prevention, especially for patients belonging to the risk groups for severe course, part of which are those with accompanying, non-infectious diseases.

The essence of the present work analyzes the relationship <COVID-19-comorbidity>. The severe clinical course of the disease, which often ends fatally among adult patients, poses the question of chronic, preexisting diseases as the main risk factor. The review section presents data on the clinical symptoms, possible complications and prognosis of SARS-CoV-2 infection in patients suffering from respiratory, cardiac, gastroenterological, hematological, orthopedic and neurological diseases. The possibility of bidirectional influence is discussed. The need for an interdisciplinary approach in these cases is emphasized.

A separate chapter is devoted to the results of own observations on hospitalized patients with various comorbidities diagnosed as COVID-19. Conclusions import for practice are reported and thus increased attention is required due to the high mortality rate. The latter resulted from both severe clinical course of the infection and decompensation of the underlying disease.

The diffuse spread of the cases and high morbidity in countries all over the world forced the disclosure of the so-called “COVID departments” in wards that are not profiled for the treatment of such patients. In accordance with this, the present monograph would be useful not only for infectious diseases specialists and epidemiologists, but also for any medical doctor, who works in a close contact with the disease – internists, neurologists, virologists, general practitioners, etc.

Stressful lifestyles, environmental pollution, the impact of occupational hazards and an aging population are the main determinants of chronic non-communicable diseases. At the same time, there is still lack of complete confidence in the effective and already widely available specific prevention of COVID-19. In fact, the latter limits to a significant percentage the probability of infection and severe course among risk groups, where the outcome is often fatal. Based on this, the present monograph turns out to be on time, addressing an extremely actual problem concerning the clinical course, severity and prognosis of COVID-19 in patients with comorbidities. Together with this, it presents a modern and valuable data regarding the diagnostic and therapeutic approach in a similar contingent of people.

Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. Тодоров И, Близнакова Д, Господинова М, Скарлатина и бъбреци, Обща медицина, 2016, XVIII, 1, 47-54, ISSN 1311-1817.

Острият постскарлатинозен гломерулонефрит е късно усложнение на заболяването скарлатина и се характеризира с внезапна поява на отоци, хематурия, олигурия и хипертония. В настоящия материал е представена съвременна информация относно честотата на постскарлатинозния гломерулонефрит у деца от различни възрастови групи, сезонната му предилекция, типичната клинична симптоматика, терапевтични мероприятия и профилактични мерки. Постскарлатинозният гломерулонефрит е рядко, но тежко усложнение на скарлатината, поради което неговите клинични белези следва да се познават в детайли тъй като липсата на адекватно и своевременно лечение води до развитие на хронично бъбречно страдание.

Ключови думи: бета – хемолитичен стрептокок от гр. А, скарлатина, гломерулонефрит, нефритен синдром, детска възраст

Todorov I, Bliznakova D, Gospodinova M, Scarlet fever and kidneys, General medicine, 2012, XVIII, 1, 47-54, ISSN 1311-1817.

Acute post-scarlatinal glomerulonephritis is a late complication of scarlet fever, which is characterized by sudden onset of edema, hematuria, oliguria and hypertension. In the present review we introduce a contemporary data about its frequency, seasonal predominance typical clinical manifestations, treatment and prevention. Post-scarlatinal glomerulonephritis is rare, but severe complication of scarlet fever. Its clinical features have to be known in details because the lack of adequate and timely started treatment leads to an end stage renal disease.

Key words: β -hemolytic streptococcus gr. A, scarlet fever, glomerulonephritis, nephritic syndrome, childhood.

2. Вълкова Е.Д., Господинова М.Д., Тодоров И.Т. ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ. Журнал инфектологии. 2018;10(2):117-122. ISSN 2072-6732

Въведение: острите чревни инфекции с диарийен синдром заемат водещо място в инфекциозната патология по целия свят. Разнообразието от патогени налага индивидуален диагностично-терапевтичен подход при всеки пациент. Рутинните микробиологични и вирусологични методи изискват съответно технологично време, поради което употребата на допълнителни лабораторни показатели подпомагат клинициста в провеждането на съответна диференциална диагноза. Подобен маркер е фекалният калпротектин. **Цел:** да се проучи ролята на фекалния калпротектин в диагностиката на острите чревни инфекции, протичащи с диарийен синдром. **Материал и методи:** проведен е обзор на достъпната по въпроса медицинска литература. **Резултати:** представени са данни относно структурата, функционалната активност и диагностичната роля на фекалния калпротектин при чревни инфекции. **Заключение:** изследването на фекалния калпротектин подпомага диференциално-диагностичния процес при пациенти с остри чревни инфекции тъй като корелира с бактериална етиология на заболяването.

Ключови думи: фекален калпротектин, диария, чревна инфекция, бактерии, маркер.

Vlkova E.D., Gospodinova M.D., Todorov I.T. Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections. Journal Infectology. 2018;10(2):117-122. (In Russ.), ISSN 2072-6732.

Infectious diarrhea takes a leading position in all infectious diseases worldwide. As a result of the pathogens diversity, patient-specific diagnosis and treatments are needed. Additional laboratory tests are crucial for differentiation among pathogens, as routine bacteriological and virological methods are time-consuming. One of them is fecal calprotectin. **Aim:** examination of the potential role of fecal calprotectin in infectious diarrhea. **Materials and methods:** the national and international medical literature sources were analyzed. **Results:** the data regarding fecal calprotectins' structure, functional activity and diagnostic value are presented. **Conclusions:** the study of fecal calprotectin, as a correlative biomarker of bacterial gastroenteritis, can be helpful for clinicians with diagnostic approach to the patient.

Key words: fecal calprotectin, diarrhea, bacterial gastroenteritis, biomarker.

3. Вълкова Е.Д., Тодоров И.Т., Господинова М.Д. РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СМЕШАННОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА: ЙЕРСИНИОЗНО-АСТРОВИРУСНЫЙ ЭНТЕРИТ. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(5):98-102. ISSN 1027-4065 (Print) ISSN 2500-228 (Online)

Чревната йерсиниоза се среща спорадично на територията на Република България, а смесени инфекции с други патогени се наблюдават изключително рядко, могат да протекат тежко, с прогресираща дехидратация и развитие на усложнения от различен характер. **Цел:** да се представи клиничен случай на смесена инфекция – ентерит, причинен от *Y. enterocolitica* и *Astrovirus* у дете на 1 година, хоспитализирано в Инфекциозна клиника, гр. Варна. Използвани са методите на клинично-епидемиологичния анализ, лабораторни резултати и данни от медицинската документация. **Резултати:** при обследвания пациент е поставена диагнозата <ентерит, причинен от смесена инфекция с *Yersinia enterocolitica* и *Astrovirus*>. В резултат от проведеното лечение, клиничното състояние на детето се подобри

своевременно, а контролните фекални проби не отчитат присъствие на патогени. **Заклучение:** смесените инфекции с чревни патогени представляват актуален проблем и водещ обект на съвременните научни изследвания. Представеният от нас клиничен случай на смесена инфекция се отличава с обичайно протичане, като средно-тежка форма, без усложнения като се регистрира пълно оздравяване на болния, след проведен 5 дневен антибиотичен курс.

Ключови думи: дете, чревна йерсиниоза, Astrovirus, смесена инфекция, мезаденит, антибиотична терапия.

Vlkova E.D., Todorov I.T., Gospodinova M.D. A RARE CASE OF MIXED INFECTION IN A CHILD: YERSINIOSIS-ASTROVIRUS ENTERITIS. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018;63(5):98-102. ISSN1027-4065; ISSN 2500-2228 (Online).

Intestinal yersiniosis is a sporadic disease for the Republic of Bulgaria, and mixed forms of infection with other pathogens are extremely rare, they occur in severe form with progressive dehydration and development of different complications. **Purpose:** to present a clinical case of mixed infection – enteritis – caused by Yersinia enterocolitica and Astrovirus, in a 1-year old child hospitalized with acute diarrheal syndrome of infectious genesis to the Varna Hospital for Infectious Diseases. The study used clinico-epidemiological, laboratory data and information from medical documentation. **Results.** The patient was diagnosed with enteritis caused by Yersinia enterocolitica and Astrovirus, a mixed form of infection. As a result of the treatment, the child quickly recovered, and the control fecal samples did not give rise to pathogenic bacteria and did not show the presence of viral antigens. **Conclusion:** mixed infections caused by intestinal pathogens represent an actual problem and they are an object of scientific research. We described the clinical case of a mixed infection with a normal course in a medium-severe form, without complications, and it resulted in complete recovery of the patient after a 5-day course of antibiotic therapy.

Key words: children, intestinal yersiniosis, Astrovirus, mixed infection, mezadenitis, course, antibiotic therapy.

Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1. Тодоров И., Близнакова Д., Господинова М., Цитомегаловирусна инфекция и бъбреци, сп. Детски и инфекциозни болести, Медицински университет София, ISSN 1313-762X, 5, №2, 2013, 15-22.

Резюме. Цитомегаловирусът принадлежи към семейството на херпес-вирусите. Състои се от ДНК, капсид и липопротеинова обвивка. Разпространен е по целия свят, но най-често се изолира от болни в развиващите се страни. Според данни на Центъра за контрол и превенция на болестите (CDC) между 50 и 80% от хората в САЩ са заразени с този вирус още преди достигане до четиридесетгодишна възраст. Боледуват лица от всички възрастови групи. Веднъж попаднал в организма на човек, вирусът остава в латентно състояние

доживот. Повторно заболяване възниква рядко, обикновено при случаи на потисната имунна система – най-често след трансплантация на бъбрек. Връзката между CMV и бъбреците се демонстрира от съвременни клинични проучвания, които сочат, че той е честа причина за развитие на нефрит като конгенитална инфекция или за възникване на състояния като мембранозен нефрит, нефротичен синдром и мезангиална склероза. Целта е да се повиши диагностичното мислене на лекарите за евентуална цитомегалия, причинила бъбречните проблеми или отхвърлянето на бъбречния трансплантат при съответния пациент. Представени са литературни справки за: честотата на цитомегалията при болни, независимо от възрастовата им група, и за вероятността CMV да бъде етиологичен фактор на заболявания като мембранозен нефрит, нефротичен синдром и мезангиална склероза. При болните, участвали в представените клинични проучвания, специфичното антивирусно лечение води до стихване на всички симптоми. Направени са следните изводи: 1. Зачестяват случаите на цитомегалия у лица от всички възрастови групи. 2. Съществува неоспорима връзка между инфекцията с CMV и бъбречните заболявания. 3. CMV е основна причина за неясно фебрилно състояние и отхвърляне на трансплантата при бъбречно-трансплантирани болни. 4. CMV е най-честата причина за възникване на конгенитален интерстициален нефрит при деца, родени от серопозитивни майки.

Ключови думи: цитомегаловирус, цитомегалия, бъбречна трансплантация, нефрит, лечение

Todorov I, Bliznakova D, Gospodinova M, CMV INFECTIONS AND KIDNEYS, Journal pediatric and infectious diseases, Medical University Sofia, ISSN 1313-762X, 5, №2, 2013, 15-22.

Summary. Cytomegalovirus (CMV) is a member of the family Herpesviridae. It has a double-strand DNA, capsid and a lipoprotein envelope. It can be seen all over the world, but most common in developing countries. Between 50% and 80% of people in the United States have had a CMV infection by the time they are 40 years old, according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). In our days, this kind of virus causes clinical symptoms in all ages. Once a person has had a CMV infection, the virus usually lies dormant (or inactive) in the body. The reactivation is rare, but most common in cases of depressed immune system – for example after kidney transplantation. The connection between CMV and kidneys is demonstrated by contemporary clinical researches which show us, CMV is one of the most important reasons for developing nephritis as a congenital infection or for developing conditions like membranous nephritis, nephrotic syndrome and mesangial sclerosis. Objective: to evaluate clinical thinking about CMV infection that can cause renal problems or rejection of kidney transplant in relevant patient. Material and methods: we introduce literature references about: the frequency of CMV infection, despite of patient's age and about its etiologic role in diseases like membranous nephritis, nephrotic syndrome and mesangial sclerosis. Results: in patients that took part in these clinical studies, the specific antiviral treatment results in full remission of the symptoms. Conclusions: 1. Cases of CMV infections become very common in patients of all ages. 2. There is a connection between CMV infection and renal diseases and it is undeniable. 3. CMV is the major

cause of fever of unknown origin and rejection of transplant in kidney transplant patients. 4. CMV is the most important reason for congenital nephritis in child, born by seropositive mothers.

Key words: cytomegalovirus, CMV infection, renal transplantation, nephritis, treatment

2. Тодоров И., Близнакова Д., Господинова М., Протеинурия при инфекциозни болести, Известия на съюза на учените, ISSN 1310-6031, гр. Варна, Серия медицина и Екология, 2, том XVIII, 2013, 40-48.

РЕЗЮМЕ: Въведение: Протеинурията е един от водещите клинични маркери на бъбречно заболяване. Тя се асоциира с неговата прогресия. Познаването на причините, които водят до протеинурия дава възможност да се определи подходът и да се изработи алгоритъм на поведение при всяко дете с протеинурия. За разшифроване на този симптом е необходимо диференциране на преходната от постоянната протеинурия, детайлно познаване на състоянията и заболяванията, които могат да го предизвикат. В настоящата работа са посочени основните причини за протеинурия при инфекциозните заболявания и диагностичната и стойност в този раздел на медицината. **Цел:** Целта на настоящия обзор е да представи данни за честотата на протеинурията при инфекциозни заболявания, за нейната стойност при поставянето на диагноза и за определяне степента на въвличане във възпалителния процес на бъбреците като основен орган на отделителната система. **Материали и методи:** Използвани са литературни и епидемиологични данни, представящи информация за протеинуриите при инфекциозни заболявания. **Резултати и изводи:** Протеинурията е често срещан симптом при деца с инфекциозни болести и обикновено е израз на преходно токсично увреждане на бъбречния паренхим. Позитивирането на този симптом налага необходимостта от провеждане на скринингови изследвания на урина, прецизиране, анализиране, повтаряне и проследяване на резултатите тъй като понякога в хода на дадената инфекция може да се отключи хронично бъбречно страдание.

Ключови думи: протеинурия, детска възраст, симптом, инфекциозни болести

Todorov I, Bliznakova D, Gospodinova M, Proteinuria in infectious diseases, Union of scientists Varna, ISSN 1310-6031, Medicine and Ecology, 2, XVIII, 2013, 40-48.

Abstract: INTRODUCTION: Proteinuria is one of the main clinical markers about renal disorder. It is associated with its progression. Recognizing of the reasons that leads to proteinuria is connected with determines of the approach and making behavior algorithm in every child with proteinuria. The differentiation between transient and persistent proteinuria and identification of conditions that could cause this symptom is important about its understanding. In this review the main reasons about proteinuria in infectious diseases and its diagnostic value are indicated. **AIM:** The aim of this review is: - to introduce data about the frequency of proteinuria in children with infectious diseases, about its importance of diagnosis; - to determine the involvement of kidneys (like the main organ of the urinary tract) by systematic inflammation. **MATERIALS AND METHODS:** We used a literature and epidemiological data that introduce information about proteinuria in infectious diseases. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** Proteinuria is common symptom in children with infectious diseases and it is caused by transitory toxic disorder of renal

parenchyma. When it is positive we have to lead an investigation of the urine, analyzing, replaying and tracing the laboratory changes because sometimes, in the course of infections severe chronic renal disorders could be appear.

Key words: asymptomatic bacteriuria, childhood, urinary tract infections

3. Господинова М, Тодоров И, Два случая на остър хепатит В с делта агент /коинфекция/ без хепатална кома, протекъл на фона на хроничен хепатит С, сб. статии, Втори Национален симпозиум Екзотични, регионално значими инфекциозни и паразитни болести, Коинфекции при пациенти с HIV/AIDS и други инфекциозни болести, Пловдив, ISBN 978-619-7085-38-9, 2014, 80-89.

РЕЗЮМЕ: Острият вирусен хепатит (ОВХ) представлява системна инфекция на организма, засягаща предимно черния дроб. Най – често се причинява от така наречените хепатотропни вируси – хепатитен А (HAV), В (HBV), С (HCV), D (HDV) и Е (HEV) вирус (11). Острият вирусен хепатит В е една от най – заразните инфекциозни заболявания, чиято клинична проява се определя предимно от имунния статус на инфектирания (2,3,4,5,6,9,11). В повечето случаи (>95%) заболяването приключва с оздравяване и изчистване на HbsAg от серума на болния с последваща сероконверсия – поява на anti Hbs антитела (9,11). Приблизително 5% от всички носители на HBV по света (около 300 млн. носители) развиват смесена инфекция с HDV – дефектен вирус, репродуциращ се единствено и само в присъствието на HBV, попадайки в организма на болния едновременно с HBV (коинфекция) или в последствие, при развита се вече инфекция с HBV (суперинфекция) (6,8,11). Острият вирусен хепатит С се характеризира с подмолно, олигосимптомно протичане и висок процент на хронифициране (2,3,4,6,9,11). В настоящото съобщение, представяме установените от нас два случая на остър хепатит В с делта агент /коинфекция/ без хепатална кома, протекъл на фона на хроничен хепатит С. Подобна смесена форма се среща сравнително рядко сред боледуващите във Варненски регион, но съчетанието на няколко рискови фактора при един и същ болен, повишава вероятността от инфекция с няколко различни хепатитни вируса.

Ключови думи: остър вирусен хепатит, коинфекция, суперинфекция, смесена инфекция

Gospodinova M, Todorov I, Two cases of acute viral hepatitis type B and co-infection with delta-agent, without hepatic coma, taking its course as a background of chronic hepatitis C, Collection of articles, Second National Symposium Exotic, regionally important infectious and parasitic diseases, Coinfections in patients with HIV/AIDS and other infectious diseases, Plovdiv, ISBN 978-619-7085-38-9, 2014, 80-89.

ABSTRACT: Acute viral hepatitis (AVH) is a systemic infection, predominantly affecting the liver. Most often, it is caused by hepatotropic viruses - A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV) and E (HEV) (11). Acute viral hepatitis B is one of the most contagious infectious diseases and its clinical course is determined by the immunological status of the infected person mainly (2,3,4,5,6,9,11). In the most cases (>95%) the disease resolves without sequels with loss of serum HbsAg followed up by seroconversion – anti Hbs appearance (9,11). Approximately 5% of all carriers of HBV worldwide (300 million) develop mixed infection with HDV – defective virus,

which is reproducing only with the presence of HBV – simultaneously with HBV (co-infection) or superinfect a person already infected with HBV (superinfection) (6,8,11). Typical feature of acute viral hepatitis C is secretly, oligosymptomatic clinical course and high rate of chronification (2,3,4,6,9,11). In the present overview we introduce two cases of acute viral hepatitis type B and co-infection with delta-agent, without hepatic coma, taking its course as a background of chronic hepatitis C. Same mixed form of infectious disease is not frequent among the patients in Varna region, but the combination of some risk factors in one case, increases the possibility of infection with more than one hepatotropic virus.

Key words: acute viral hepatitis, co-infection, superinfection, mixed infection

- 4. Господинова М, Тодоров И, Четири случая на смесена инфекция: Варицела и Скарлатина при деца, хоспитализирани в Инфекциозна клиника – Варна за периода 2011-2013 година, сб. статии, Втори Национален симпозиум Екзотични, регионално значими инфекциозни и паразитни болести, Коинфекции при пациенти с HIV/AIDS и други инфекциозни болести, Пловдив, ISBN 978-619-7085-38-9, 2014, 70-79.**

РЕЗЮМЕ: Смесените инфекции биват бактериални, бактериално-гъбични, вирусно-бактериални и смесени вирусни (1,2,3,4). Едни от най – честите вирусно-бактериални асоциации се получават при съчетанието на Varicella-zoster вирус и бета-хемолитичен стрептокок от група А, причиняващи съответно Варицела и Скарлатина. В този случай, по правило двете заболявания се повлияват взаимно неблагоприятно (1,4,15). В настоящото съобщение представяме установените от нас четири случая на смесена инфекция: Варицела и Скарлатина при деца хоспитализирани в Инфекциозна клиника за периода 2011-2013 година. Посочени са особеностите в клиничното протичане и изхода от болестта при съответните болни. Направени ни са изводи, повишаващи клиничния ни опит в подобни ситуации.

Ключови думи: смесена инфекция, варицела, скарлатина, VZV, бета-хемолитичен стрептокок от гр. А

Gospodinova M, Todorov I, Four Cases of Mixed Infection: Chickenpox and Scarlet fever in Children, Hospitalized in Clinic of Infectious Diseases – Varna, 2011-2013, Collection of articles, Second National Symposium Exotic, regionally important infectious and parasitic diseases, Coinfections in patients with HIV/AIDS and other infectious diseases, Plovdiv, ISBN 978-619-7085-38-9, 2014, 70-79.

ABSTRACT: Mixed infections could be caused by bacteria, bacteria and fungi, viruses and bacteria or only by viruses (1,2,3,4). Some of the most frequent viral-bacterial associations occur as a result of mixed infection with Varicella-zoster virus and beta-hemolytic Streptococcus group A which cause Chickenpox and Scarlet fever respectively. In such situation, both diseases are taking an unfavorable turn normally (1,4,15). In the present overview we introduce four cases of mixed infection: Chickenpox and Scarlet fever in children, hospitalized in Clinic of Infectious Diseases, Varna – 2011-2013. Special features in the beginning of the diseases, in their clinical course and outcomes are mentioned. The conclusions which have been drawn increase our clinical trial in such situations.

Key words: mixed infections, chickenpox, scarlet fever, VZV, beta hemolytic streptococcus group A

5. Моллова Г, Господинова М, Тодоров И, Бруцелозата в Турция – персистиращ проблем в ерата на глобализацията, сп. Наука Инфектология и паразитология ISSN 1314-2429, 2(9), София, 2014, 9-13.

УВОД: Бруцелозата представлява остро инфекциозно заболяване от групата на зоонозите, представящо се с токсинфекциозен синдром /характерна температурна крива/, полиморфна клинична картина и тенденция към подостро и хронично протичане. В някои страни като Египет, Йордания, Ливан, Сирия и Турция ежегодно се регистрират над 90 хил. заболяли. В България заболяването се счита за ликвидирано, но въпреки това е необходим системен ветеринарен контрол за недопускане внос на болни от бруцелоза животни. **ЦЕЛ:** целта на настоящия доклад е бъде представена информацията относно честотата на случаите на бруцелоза сред лицата в Турция и преобладаващата клинична картина при развиване на заболяването. Необходимо е оформяне във синтезиран вид на значението на този тип инфекция тъй като тя е свързана с нарушаване качеството на живот на отделния човек и едновременно с това нанася големи материални щети в селското стопанство. **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:** представени са литературни справки, събрани от три доклада, публикувани в Турция / TUBITAK - ULAKBIM Turkish Medical Literature databases/, два от които са обсъждани на международно ниво / INDEX MEDICUS AND SCIENCE CITATION INDEX (SCI) /. В допълнение към тях, прилагаме информация, получена от резюмета, публикувани при провеждането на конгреси на Турската асоциация по микробиология и инфекциозни болести и асоциацията по антибиотици и химиотерапевтици. **РЕЗУЛТАТИ:** Според Центъра по национален контрол и превенция на бруцелозата в Турция, от 1984 год. до наши дни се очертава тенденция за намаляване на случаите на бруцелоза сред хората. Най – честият тип клинична картина е костно – ставната форма на заболяването, последвана от хематологичните нарушения и засягането на нервната система. **ИЗВОДИ:** бруцелозата се представя клинично чрез широк спектър от клинични симптоми, поради което лекарите трябва да бъдат внимателни за нейните неспецифични прояви. Значението на това заболяване е огромно, свързано с неблагоприятни здравни, икономически и стопански последици.

Ключови думи: бруцелоза, Турция, полиморфна клинична картина

Mollova G, Gospodinova M, Todorov I, BRUCELLOSIS IN TURKEY – A PERSISTENT PROBLEM IN THE PERIOD OF GLOBALISATION, Journal Science Infectology and Parasitology, ISSN 1314-2429, 2(9), Sofia, 2014, 9-13.

Introduction: brucellosis is an acute, zoonotic infectious disease, that is introduced with a typical fever pattern, polymorphic symptoms and tendency to subacute and chronic progress. In some countries like Egypt, Jordan, Lebanon, Syria and Turkey more than 90 thousand patients with brucellosis are registered. In Bulgaria, this disease is liquidated but in spite of this, a systematic veterinarian control about non-admission of ill animals is necessary. **Aim:** the aim of this overview is to introduce the frequency of brucellosis in Turkey and the most typical symptoms of the disease in this part of the world. There is a necessity to form a significance of the brucellosis, because it is connected with the quality of health and makes big problems in agriculture. **Material**

and methods: we introduce a literature data by 3 national databases / TUBITAK - ULAKBIM Turkish Medical Literature databases/, two of which are commend in international level/ INDEX MEDICUS AND SCIENCE CITATION INDEX (SCI) /. There is information by abstracts in congresses of Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Association and the Antibiotic and Chemotherapy association. **Results:** according to the Center of National Control and Prevention of brucellosis in Turkey, there is a tendency to decrease of the brucella cases in human from 1984 to now. The most frequent type of involvement was osteoarticular, followed by hematological abnormalities and nervous system involvement. **Conclusions:** brucellosis can be seen with different clinical symptoms, because of which doctors have to pay attention to its atypical course. The meaning of this disease is huge and followed by unfavourable healthy, economic and agriculture consequences.

Key words: brucellosis, Turkey, polymorphic clinical symptoms

6. Тодоров И, Господинова М, Близнакова Д, Бъбречни увреди в хода на чревни инфекции, протичащи с остър диарийен синдром, Варненски медицински форум, ISSN 1314-8338, том 3, приложение 4, Варна, 2014, 246-251.

РЕЗЮМЕ: Острите чревни инфекции, протичащи с диарийен синдром продължават да бъдат главна причина за заболяемост и смъртност сред населението по целия свят. В развиващите се страни, диарията свързана с инфекциозни агенти се асоциира с приблизително 3 млн. смъртни случая годишно, ангажирайки предимно лица от детската възрастова група. С това острите гастроентерити се нареждат на челно място в групата на петте основни причини за заболяемост и смъртност в тези региони (на второ място след пневмонията). Що се отнася до развитите страни, инфекциозната диария е отговорна за около 2,2 млн. посещения при лекар на година като възприемчиви са всички лица, без съществена възрастова или полова предилекция. В хода на вирусните или бактериални гастроентерити, по разнообразни патофизиологични механизми биват засягани бъбреците като развиващият се уринарен синдром може да бъде: основна проява на болестта (холера, хемолитико-уремичен синдром), с факултативен характер (салмонелози, коремен тиф) или по – скоро рядко срещащ се (шигелоза). С настоящия обзор си поставихме за цел да обследваме наличните в литературата данни, относно най – честите етиологични агенти, причиняващи бъбречни увреди в хода на остра диария от инфекциозен произход и да анализираме характерът, тежестта, диагностичната стойност, обратимостта и прогнозата на развиващия се уринарен синдром. Това сме направили, базирайки се върху общ преглед на наличната в различни медицински източници информация относно посочения проблем. Разгледани са най – честите чревни инфекциозни заболявания, в протичането на които биват засегнати бъбреците, механизмите на бъбречна увреда, промените, които се отчитат при биохимично изследване на урината на болните, тяхната диагностична и прогностична стойност. Обзорът показва, че бъбречните увреди в хода на чревни инфекции, протичащи с диарийен синдром, са често срещано явление, особено в хода на заболявания като холера, салмонелози, колиентерити. Токсични, хипоксични и дисметаболични механизми обясняват развиващите се прояви на нефрит, пиелит, пиелонефрит, бъбречна недостатъчност. Своевременното и адекватно лечение повлиява в значителен аспект посочените патофизиологични механизми, в резултат от което клиничните проявления се негативират и прогнозата в дългосрочен аспект е благоприятна.

Ключови думи: диария, гастроентерит, чревна инфекция, бъбреци, уринарен синдром

Todorov I, Gospodinova M, Bliznakova D, RENAL INJURY IN THE COURSE OF ACUTE DIARRHEAL INFECTIONS, Varna Medical Forum, ISSN 1314-8338, Volume 3, Supplement 4, Varna, 2014, 246-251.

ABSTRACT: Acute diarrheal infections are still the main cause of morbidity and mortality worldwide. In developing countries, acute diarrhea is associated with approximately 3 million deaths per year, predominantly among children. Because of this acute gastroenteritis are on the top of five main causes of morbidity and mortality in this parts of the world (at the second place next to pneumonia). In industrialized countries acute infectious diarrhea accounts for 2.2 million physician visits per year and all patients are at risk, no matter of the age or sex. In the course of viral or bacterial gastroenteritis, different pathological mechanisms lead to renal injury, which is: the main symptom of the disease (cholera, hemolytic-uremic syndrome), a minor issue (salmonellosis, abdominal typhus) or with rare occurrence (shigellosis). In the present review we introduce data about the most frequent agents that cause renal injury in the course of acute infectious diarrhea and we analyze its character, severity, diagnostic value and prognosis. We were based on literature data about that problem. The most important acute diarrheal infections, which take its course with renal involvement, the pathological mechanism of renal injury, biochemical changes in the patient's urine, its diagnostic and prognostic values are shown. Our review shows that renal injury in the course of acute infectious gastroenteritis is not rare, especially about cholera, salmonellosis, colienteritis. Nephritis, pyelitis, pyelonephritis and renal failure are caused by toxic, hypoxic and dysmetabolic mechanisms. The appropriate treatment should be started as soon as possible and the recovery would be full and the prognosis auspicious.

Keywords: diarrhea, gastroenteritis, gastrointestinal infection, kidneys, urine syndrome

7. Господинова М, Тодоров И, Неврологични усложнения при болни от варицела, Екзотични инфекциозни и паразитни заболявания. HIV/AIDS и ко-инфекции, сборник статии, Пловдив, 2015, 41-51, ISBN 978-619-7085-58-7.

Резюме: Въведение: Варицелата е остро инфекциозно заболяване, което се причинява от varicella – zoster virus /VZV/, характеризира се с висока контагиозност и протича с токсоинфекциозен и обривен синдром. В 0,01-0,03% се развиват неврологични усложнения, най – честите от които са остър церебелит и енцефалит. Казуистично редки са трансверзален миелит, синдром на Гилеи – Баре и др. **Цел:** проучване на неврологичните усложнения при болни от варицела. **Материали и методи:** проведено е клинично-епидемиологично проучване на 266 болни с варицела от различни възрастови групи, хоспитализирани в Клиниката по Инфекциозни болести – Варна за периода 2010-2014 година. Диагнозата е поставена въз основа на клинични и епидемиологични данни. Серологично изследване за VZV е извършено във вирусологична лаборатория на МБАЛ „Св. Марина” – гр. Варна. Използвани са статистически методи за обработка на първичната информация. **Резултати:** от 266 болни с варицела, неврологични усложнения установихме при 6 /2,25%/ - 4 /66,66%/ с остър церебелит и 2 /33,33%/ с остър енцефалит, съответно сред млада и средна възрастова група, без полова предилекция. Развиват се средно 2,66 дни от появата на варицелния обрив. Най – честия клиничен симптом на острия церебелит е нестабилната походка – при 4 /100%/, а случаите на остър енцефалит се проявяват предимно с брадипсия – при 2 /100%/. След проведено адекватно лечение и среден болничен престой от 13 дни, трайни последствия за преболедувалите не са регистрирани. **Изводи:** неврологичните усложнения в хода на

варицела възникват с честота 2,25%. Най – чести са острият церебелит и енцефалит, засягайки съответно деца и възрастни. Причина са за удължен болничен престой на пациента, но прогнозата им в дългосрочен план е благоприятна.

Ключови думи: варицела, неврологични усложнения

Gospodinova M, Todorov I, Neurologic complications in the course of chickenpox, Collection of articles, Third National Symposium Exotic, regionally important infectious and parasitic diseases, Coinfections in patients with HIV/AIDS and other infectious diseases, Plovdiv, ISBN 978-619-7085-58-7, 2015, 41-51.

Abstract: Introduction: chickenpox is caused by varicella – zoster virus /VZV/, it is highly contagious disease which takes its clinical course by fever and rash. In 0,01-0,03%, neurologic complications occur, most frequently acute cerebellitis and encephalitis. Transverse myelitis, Guillian – Barre syndrome etc., rarely can be observed. **Objective:** studying of neurologic complications among patients with chickenpox. **Materials and methods:** we review 266 patients diagnosed as chickenpox from different age groups, hospitalized in the Clinic of Infectious Diseases – Varna, during 2010-2014. The diagnosis was made on the base of symptoms and epidemiologic data. Serologic analyze was realized in the virus laboratory of „St. Marina” Hospital – Varna. Statistic methods were used for data processing. **Results:** among 266 patients with chickenpox, neurologic complications were found out in 6 /2,25%/- 4 /66,66%/ acute cerebellitis and 2 /33,33%/ acute encephalitis, affecting respectively children and adults, without clear sex predilection. The mean time of onset was 2,66 days from development of the rash. The most characteristic symptoms of acute cerebellitis were unstable gait /100%/, and acute encephalitis took its clinical course by bradypsychia mainly – 2 /100%/. After a typical treatment and middle period of hospitalization - 13 days, long lasting sequels were not registered. **Conclusions:** neurologic complications in chickenpox occur with frequency about 2,25%, affecting children and adults. They are a reason for longer period of hospitalization, but their prognosis in the long run is auspicious.

Key words: chickenpox, neurologic complications

8. Todorov I, Bliznakova D, Gospodinova M, Hemolytic uremic syndrome, MedInform, Journal of Medical and Dental Practice, issue 3, vol. 2, 2015, ISSN: 2367-6795, 201-231.

Abstract: Hemolytic uremic syndrome is a form of thrombotic microangiopathy which takes its clinical course by a triad of symptoms: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. We review a considerable amount of literature about the mentioned problem. Two kinds of hemolytic uremic syndrome are known today: the first one is associated with a preceding diarrheal episode, most commonly caused by Escherichia coli, while the second one is not associated with diarrhea, but with different streptococcal infections or genetic mutations. Because antibiotics and anti-diarrheal drugs play a role as a trigger factor for the disease, supportive care is the essential treatment of patients with diarrhea-associated variant of the disease and plasma therapy for nondiarrheal hemolytic uremic syndrome. New therapeutic strategies are developed such as SYNSORB for diarrheal hemolytic uremic syndrome and Eculizumab for the non-diarrheal variant. The prognosis of the disease is auspicious, but what about non-diarrheal

forms, up to 25% of patients die in the acute phase and 50% progress to end stage renal disease /ESRD/. For these reasons the characteristics of hemolytic uremic syndrome have to be known in details and physicians have to focus on early diagnosis and treatment of the disease when its prognosis stays auspicious.

Key words: Hemolytic uremic syndrome, diarrhea, Shiga like toxin, E. coli, ADAMTS13, thrombotic thrombocytopenic purpura

Тодоров И, Близнакова Д, Господинова М, Хемолитико-уремичен синдром, MedInform, Journal of Medical and Dental Practice, 3, 2, 2015, ISSN: 2367-6795, 201-231.

Резюме: Хемолитико-уремичният синдром представлява форма на тромботична микроангиопатия, проявявайки се клинично със следната триада: хемолитична анемия, тромбоцитопения, остра бъбречна недостатъчност. Проведен е литературен обзор по темата. Днес са познати 2 типа ХУС: първият се асоциира с предшестваща остра диария, най-често причинена от *Escherichia coli*, а вторият се свързва с различни стрептококови инфекции или подлежащи генетични мутации. Поради факта, че антибиотиците и противодиарийните медикаменти играят основна роля като тригер на заболяването, поддържащата грижа се оказва есенциална в лечебния алгоритъм на първия тип, докато пламотерапията е основна терапевтична стратегия при втория. Посочени са и индикациите за някои от съвременните методи на лечение като SYNSORB и Екулизумаб. Прогнозата на заболяването е благоприятна, но при формите не-асоциирани с диария, 25% от пациентите загиват в острата фаза, а 50% развиват хронична бъбречна недостатъчност. По тези причини, ХУС трябва да се познава в детайли и основна задача на лекарите е ранната диагноза и своевременното лечение.

Ключови думи: хемолитико уремичен синдром, Шига токсин, Е. Коли, тромботична, тромбоцитопенична пурпура

9. Тодоров И, Близнакова Д, Господинова М, Клиничен случай на дете с нефротичен синдром в хода на варицела, сп. Med Post, 2016, брой 13, 4-8, ISSN 2367-6469.

Въведение: Varicella – zoster virus (VZV) има отношение към бъбречния паренхим и гломерулната базална мембрана. Той може да бъде отговорен за развитието на гломерулонефрит или нефротичен синдром уязвени лица. **Цел:** да се представи клиничен случай на дете, развило нефротичен синдром в хода на варицела и да се анализира честотата, тежестта и прогнозата на подобно бъбречно усложнение. **Методи:** представен е случай на дете на 1 година с нефротичен синдром в хода на варицела, лекувано последователно в Клиниката по инфекциозни болести и Клиниката по детски болести към МБАЛ „Св. Марина” – гр. Варна. Проведено е клинично-епидемиологично проучване. Диагнозата е поставена въз основа на клинични и епидемиологични данни, а серологично е потвърдена във вирусологична лаборатория на посоченото болнично заведение. **Резултати:** представеният клиничен случай потвърждава възможността за развитие на нефротичен синдром като усложнение у болни от варицела. При нашия пациент установихме наличието на типичен варицелен обрив, оток на клепачите, ad sacrum, по крайниците и лабораторна констелация за нефротичен синдром. Проведено е лечение с глюкокортикостероиди,

диуретици, белтъчни препарати и ацикловир. Изводи: случаят представлява интерес като рядка изява на „микста” форма на инфекция (варицела и нефротичен синдром) и е предизвикателство, тъй като двете заболявания възникват в условия на нарушен имунен отговор.

Ключови думи: VZV, варицела, нефротичен синдром, имунен дефицит, бъбреци, гломерули

Todorov I, Bliznakova D, Gospodinova M, A Case of Nephrotic Syndrome Associated With Varicella Infection, MedPost, 2016, 13, 4-8, ISSN 2367-6469.

Abstract Background: Varicella – zoster virus /VZV/ has the ability to impair renal parenchyma and glomerular basement membrane. Because of this it could cause glomerulonephritis and nephrotic syndrome in the infected person. **Objective:** to introduce a case report of patient with VZV infection and nephrotic syndrome and to analyze the frequency, severity and prognosis of such renal complication. **Methods:** we introduce a case report of child with chickenpox complicated by nephrotic syndrome who was consecutively treated in Department of Infectious Diseases and Department of Pediatrics at „St. Marina” Hospital – Varna. Clinical-epidemiologic study was implemented. The diagnosis was made on the base of symptoms and epidemiologic data and verified by serologic investigation in virus laboratory of “St. Marina” Hospital – Varna. **Results:** the present case report confirms chicken pox could be complicated by nephrotic syndrome occurrence. In our patient we reveal a vesicular rash, swollen eyelids, edema ad sacrum, on the legs and typical nephrotic laboratory constellation. A glucocorticoid therapy, diuretics, protein drugs and acyclovir was established. **Conclusion:** the presented case report is interesting as a clinical form of mixed disease – chicken pox and nephrotic syndrome. It is a big challenge because both diseases takes its clinical course on the base of impaired immune response.

Key words: VZV, varicella, nephrotic syndrome, immunodeficiency, kidneys, glomerules

10. Господинова М, Тодоров И, Близнакова Д, Минало, настояще и бъдеще на инфекциозните болести, сп. Наука Инфектология и паразитология, 2016, 1, 4-8, ISSN 1314-2429.

Резюме: Увод: Инфектологията е самостоятелна субспециалност на медицината, която има своя собствена история, датираща отпреди новата ера и свързана с поетапното разкритие на известните понастоящем диагностични, лечебни и профилактични мероприятия. Днес заразните заболявания са разпространени повсеместно – резултат от модернизиранието и глобализирането на света, чрез интензифициране на международния транспорт, процъфтяване на селското стопанство и масовото приложение на антибактериални средства. Въпреки мащабните профилактични мероприятия, провеждани в световен мащаб, инфекциозната патология ще продължи да бъде заплаха, изграждайки „светло“ бъдеще за микроорганизмите и „мрачно“ за човечеството. **Цел:** Целта на настоящия обзор е да се представят хронологично историческите етапи от развитието на инфектологията като наука, да се подчертае значимостта на съвременните и новопоявяващи се заболявания и да се очертаят бъдещите тенденции сред инфекциозната патология. **Материали и методи:** Използвани са литературни, статистически и епидемиологични

данни, представящи миналото, настоящето и бъдещето на инфекциозните болести. **Резултати:** Благодарение на съвременния етап, до който е достигнала инфектологията, днес редица контагиозни заболявания са напълно лечими, други са ерадикирани в глобален аспект, а трети са в процес на ерадикация. Очаква се до 2020 г. Болести като полиомиелит, морбили и дифтерия да бъдат напълно унищожени. **Изводи:** Инфекциозните болести са били, са и ще бъдат основна заплаха за здравето на населението по света. Развитието на медицината води след себе си нови възможности за тяхното лечение, но също и възникване на някои проблеми, като нарастваща антибиотична резистентност и скептицизъм към ваксинапрофилактиката, както и поява на нови заболявания, за които популацията няма имунитет. Именно това са факторите, които превръщат инфектологията в глобална медицинска специалност, която със сигурност ще продължи да съществува във вековете.

Ключови думи: минало, настояще, бъдеще, инфектология, инфекции, нови патогени.

Gospodinova M, Todorov I, Bliznakova D, Past, Present and Future of Infectious Diseases, Science Infectology and Parasitology, 2016, 1, 4-8, ISSN 1314-2429.

Abstract

Introduction: Infectious diseases are a subspecialty of the medicine, which has its own history, date as far back as B. C. and connected with the establishment of the well known diagnostic, medical and prophylactic activities nowadays. Today infectious diseases are distributed everywhere as a result of modernization and globalization of the world through the intensified international transport, rising of agriculture and antibiotic overuse. Despite of the scale prophylactic activities worldwide, infectious diseases will proceed to be a main threat, resulting in “light“ future to microorganisms and „dark“ future to people. **Aim:** The aim of this review is to introduce the chronology of the development of infectious diseases, to pay attention to the importance of contemporaries and emerging infections and to outline the future tendency of infectious pathology. **Materials and methods:** In this review, we used literature, statistical and epidemiological data that introduce the past, present and future of infectious diseases. **Results:** Today most of the diseases could be definitely treated, another one are eradicated in global aspect and third ones are in eradicating process because of the contemporary level of knowledge about infectious diseases. To 2020 we expect diseases like poliomyelitis, measles and diphtheria to be liquidated. **Conclusions:** The infectious diseases were, are and will be the main threat for human health all over the world. The development of the medicine results in new possibilities about its treatment but also results in future problems like rising of antibiotic resistance and skepticism to vaccinoprohylaxis, appearance of new diseases about which people have not immunity. These are the most important factors which transform the infectious diseases into global medical specialty which will proceed unquestionably existing through the ages.

Keywords: past, present, future, infectious diseases, new pathogens.

11. Тодоров И, Господинова М, Човешки метапневмовирус, сп. Наука Инфектология и паразитология, 2016, 1, 10-16, ISSN 1314-2429.

Резюме:

Human metapneumovirus (hMPV) представлява сравнително нов член на семейство Paramyxoviridae, род Metapneumovirus. Описан е за пръв път през 2001 г. и до момента е изолиран от лица в различни възрастови групи, почти в целия свят. Асоциира се главно с

развитието на остри респираторни заболявания. Въпреки оскъдните литературни данни за епидемиологичните и клиничните особености на съответната патологията, днес се смята, че значението му за медицината е съизмеримо с това на респираторно-синцитиалния вирус (respiratory syncytial virus, RSV), но за разлика от него причинява значително по-тежко възпаление на дихателните пътища сред деца, възрастни и имунокомпрометирани.

Ключови думи: човешки метапневмовирус, hMPV, остри респираторни заболявания, бронхиолит, пневмония, среден отит.

Todorov I, Gospodinova M, Human metapneumovirus, Science Infectology and Parasitology, 2016, 1, 10-16, ISSN 1314-2429.

Abstract:

Human metapneumovirus (hMPV) is a new member of the family Paramyxoviridae, genus Metapneumovirus. It is described for the first time in 2001, and until now, is isolated from different aged patient, almost all over the world. It is associated with acute respiratory illnesses mainly. Despite of the poor epidemiological and clinical data about the relevant pathology, it is established today that its role for the medicine is similar to that of the respiratory syncytial virus (RSV), but in contrast with it, hMPV causes considerably more severe inflammation of the respiratory tract, affecting children, adults and immunocompromised.

Keywords: human metapneumovirus, hMPV, acute respiratory diseases, bronchiolitis, pneumonia, otitis media.

12. Gospodinova M, Todorov I, Bakardzhiev I (2018) Infections in Transplanted Patients. Clin Res Dermatol Open Access 5(1): 1-5.

Abstract

Solid-organ transplantation is a therapeutic option for many end-stage diseases. One of the most common complications in the post-transplant period are different kind of infections. They are caused by some bacterial pathogens such as *Legionella spp.*, *Nocardia spp.*, *Salmonella spp.* and *Listeria monocytogenes*, many viral agents – *Cytomegalovirus /CMV/*, *Herpes simplex virus /HSV/*, *Varicella-zoster virus /VZV/*, *Epstein-Barr virus /EBV/*, and more rarely – fungi and parasites. The onset of the signs and symptoms is essential for establishing the diagnosis – wound infections occur during the first 30 days after transplantation, opportunistic infections – 2 to 6 month later, and beyond 6 months, recipients suffer from the same infections distributed in the general community. Infections in solid-organ transplant recipients are global socio-medical problem, leading to prolonged hospital stay, significant financial losses and disability /and high mortality rate/ of the patients.

Keywords: Infections; Transplantation; Bacteria; Virus; Fungi; Recipient, Donor; CMV;

Господинова М, Тодоров И, Бакърджиев И (2018), Инфекции сред трансплантирани пациенти, Clin Res Dermatol Open Access 5(1): 1-5.

Резюме:

Органната трансплантация е терапевтична възможност при много заболявания в терминален стадий. Едни от най-честите усложнения в пост-трансплантационния период са инфекции от различно естество. Те се причиняват главно от бактерии като *Legionella spp.*, *Nocardia spp.*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, много вируси – *Cytomegalovirus*

/CMV/, Herpes simplex virus / HSV/, Varicella-zoster virus /VZV/, Epstein-Barr virus /EBV/ и значително по-рядко – от гъби и паразити. Времевият период, в който се развиват клиничните симптоми е основен ключ към поставянето на правилна диагноза – раневи инфекции възникват в първите 30 дни след трансплантацията, опортюнистични инфекции – в рамките на 2-6 месеца, а след 6-ти месец, реципиентите боледуват от обичайните за популацията инфекции. Този тип патология представлява глобален социално-медицински проблем, водещ до удължен болничен престой, значими финансови загуби, инвалидизация и повишена смъртност сред пациентите.

Ключови думи: инфекции, трансплантация, бактерия, вирус, гъби, реципиент, донор, цитомегаловирус

Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници , извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“

1. Тодоров И, Господинова М, Грип – диференциална диагноза и ваксинапрофилактика, GP MEDIC, 3, 2020, 28-30. ISSN: 2603-4719

Резюме:

Грипът представлява остро вирусно инфекциозно заболяване, отнасящо се към групата на въздушно-капковите инфекции. Протича с тоksiинфекциозен синдром и склонност към развитие на усложнения от различно естество, особено сред определен рисков контингент. Симптоматиката е сходна с тази при редица други инфекциозни заболявания, което налага своєвременна и адекватна диференциална диагноза, с оглед максимална ефективност на последващите терапевтични мероприятия. Разработени са и високоефективни ваксини, чиято основна цел е да ограничат заболяемостта, тежкото клинично протичане, развитието на усложнения и смъртния изход от заболяването.

Ключови думи: грип, ваксина, профилактика

Todorov I, Gospodinova M, Influenza – differential diagnosis and immunoprophylaxis, GP medic, 3, 2020, 28-30. ISSN: 2603-4719

Abstract:

Influenza is an infectious disease caused by Influenza virus and belongs to the airborne infections. It takes its clinical course with fever, intoxication and a tendency to development of different complications, especially in the risk groups. The clinical symptoms overlap with many other infectious diseases, which require establishment of adequate diagnosis as soon as possible through maximum efficiency of the subsequent therapeutic measures. Highly effective vaccines are also developed, and its main aim is to reduce the morbidity rate, severe clinical course, development of complications and lethal outcome of the disease.

Keywords: influenza, vaccine, prophylaxis

ПРЕДСТАВЕНИ ПУБЛИКАЦИИ ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

A1. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

Илиян Тодоров, Промени в серумния амилоид А протеин при някои инфекциозни заболявания, с вирусна етиология, 2020, 110 стр., Варна

Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. Тодоров И, Господинова М, Серумен амилоид А протеин при остри инфекциозни заболявания - Детски и инфекциозни болести, 10, 2018, №1, 25-36.

Резюме. Острофазовият отговор представлява неспецифична реакция на организма, която се развива в хода на увреждащи тъканите процеси – травма, възпаление, инфекции. Същността на този тип имунна защита включва промяна в серумните концентрации на определени плазмени протеини, наречени острофазови. Към последните спадат С-реактивен протеин, серумен амилоид А протеин, прокалцитонини др. Целта на авторския колектив е да проучи и изясни ролята на серумния амилоид А протеин като нов маркер, отчиташ остро възпаление, и да анализира мястото му в лабораторната диагностика на инфекциозните заболявания. Проведен е критичен анализ на достъпната литература по посочения проблем. Разгледани са молекулярната структура, експресията, функционалната характеристика и кинетиката на показателя в норма и патология, вкл. при различни инфекциозни заболявания. Резултатите отчитат безспорната роля на серумния амилоид А протеин като сигнификантен маркер за остро възпаление, ранна диагноза и ефективност от проведената терапия. Набелязана е идеята за включването му в задължителния лабораторен минимум при лица с инфекциозни заболявания.

Ключови думи: острофазов отговор, острофазови протеини, имунна защита, амилоид А, С-реактивен протеин, инфекции

Todorov I, Gospodinova M, Serum amyloid A protein in acute infectious diseases, Pediatric and Infectious diseases, 10, 2018, 1, 25-36

Abstract. The acute phase response is a non-specific reaction of an organism, activated by some processes damaging the tissue such as trauma, inflammation and infections. The essence of this type immune defense consists of various changes in the serum concentration of certain plasma proteins, known as acute phase proteins. One of the most important are C-reactive protein, serum amyloid A protein, procalcitonin, etc. With the present review, authors aim to study the role of serum amyloid A protein as a marker of acute inflammation and to find its place in the laboratory diagnosis of acute infectious diseases. A critical analysis of the national and international literature was made. The molecular structure, expression, functions and kinetics (in healthy and diseased including infectious diseases) of the marker are presented. Our results report undeniable role of serum amyloid A protein as a significant marker of acute inflammation, early diagnosis and effectiveness of the treatment. The idea that serum amyloid A should be a compulsory part of laboratory diagnosis in acutely infected person, is proposed.

Keywords: acute phase response, acute phase proteins, immune defense, amyloid A, C-reactive protein, infections

2. Todorov, Iliyan et al. Prognostic Value of Serum Amyloid A Protein Compared with C-Reactive protein in Patients with Influenza. Scripta Scientifica Medica, [S.l.], v. 50, n. 1, mar. 2018, 15-19. ISSN 1314-6408.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute phase response represents an increase in hepatic production of the so-called acute phase proteins (APP). Until now, C-reactive protein (CRP) has routinely been measured as an indication of bacterial infections. Serum amyloid A (SAA) is a novel marker. It is a more conservative protein for viral etiology of the disease. We analyzed the dynamic changes of SAA and CRP during influenza infection and evaluated the role of SAA as a significant marker for viral infections. **MATERIALS AND METHODS:** We studied 31 patients with clinically suspected and serologically proved influenza, hospitalized in the Department of Infectious Diseases at St. Marina University Hospital, Varna. Serum levels of SAA and CRP were measured on admission and 4.23±1.03 days later by immunoturbidimetric assays, adapted on Olympus AU 400. **RESULTS:** The mean serum concentrations of SAA during the acute stage were 168.92 mg/L and those of CRP were 48.08 mg/L. In the group of bacterial complications, such as bronchitis, sinusitis and otitis media, the SAA levels were 5- to 9-fold greater than CRP. Analyses of the second measurement showed a tendency of serum SAA to disappear more quickly than CRP - 52.11 mg/L vs. 16.71 mg/L. **CONCLUSION:** SAA is more sensitive APP than CRP in viral infection settings. In cases of bacterial superinfections, serum SAA is more predominant than CRP, indicating the necessity of an antibiotic therapy. Prompt downgrading of SAA in sera correlates with auspicious prognosis could be used as an effective treatment monitoring.

Keywords: acute phase proteins, serum amyloid A, C-reactive protein, influenza, viruses, infections

Тодоров И и сътр., Прогностична стойност на серумния амилоид А протеин в сравнение с С-реактивен протеин при пациенти с грип, Scripta Scientifica Medica, [S.I.], v. 50, n. 1, mar. 2018, 15-19. ISSN 1314-6408.

Резюме

Въведение: Острофазовият отговор включва повишена продукция на т.нар. острофазови протеини от чернодробния паренхим. До момента, С-реактивният протеин (CRP) се изследва рутинно като показател за бактериална инфекция. Серумният амилоид А протеин (SAA) е нов маркер, който корелира с възпаление от вирусен произход. В настоящият труд си поставихме за цел да установим динамичните промени в стойностите на SAA и CRP при пациенти с грип и да оценим ролята на SAA като сигнификантен за вирусна инфекция. **Материал и методи:** проучени са 31 пациента със серологично потвърдена диагноза грип, хоспитализирани в Инфекциозна клиника, при УМБАЛ Св. Марина – Варна. Серумните нива на SAA и CRP са измерени при постъпването и 4.23±1.03 дни по-късно, по имунотурбидиметрична методика на апарат Olympus AU 400. **Резултати:** средните концентрации на SAA в острия период достигат 168,92 ,г/л, а на CRP – 48,08мг/л. В групата на пациентите с усложнения от бактериално естество, като бронхит, синусит, среден отит, нивата на SAA надхвърлят 5-9 пъти тези на CRP. Анализът на стойностите от втората проба показва тенденция за по-бързо нормализиране на SAA спрямо CRP - 52.11 mg/L vs. 16.71 mg/L, съответно. **Заключение:** SAA е по-чувствителен острофазов протеин спрямо CRP при вирусни инфекции. В случаите на бактериални суперинфекции, SAA индицира необходимост от започване на антибиотична терапия. Своевременното понижаване на серумните му стойности корелира с добра прогноза и би могло да се използва като маркер за терапевтичен мониторинг.

Ключови думи: острофазови протеини, серумен амилоид А, С-реактивен протеин, грип, вируси, инфекции

3. **TODOROV I, Bocheva Y, Gospodinova M, Popcheva G, Yordanov Y, Changes in the sera levels of amyloid A protein in the course of influenza, chickenpox and infectious mononucleosis. Scripta Scientifica Medica, [S.l.], v. 51, p. 32-35, nov. 2019. ISSN 1314-6408.**

ABSTRACT

INTRODUCTION: Until now, there has been no routinely measured laboratory marker, which indicates acute inflammation from viral origin. According to some authors, the serum amyloid A (SAA) protein is of great importance in such circumstances. **AIM:** The aim of this article is to establish the clinical significance of SAA as a potential laboratory marker for viral infections. **MATERIALS AND METHODS:** Sera samples from 93 subjects with different viral infections, including influenza (n=31), infectious mononucleosis (n=31), and chickenpox (n=31) were analyzed. Levels of SAA were prospectively measured by immunoturbidimetry, adapted on Olympus AU 400. Thirty healthy subjects were included in the control group. **RESULTS:** In comparison with the control group, the levels of SAA were significantly higher, reaching a mean concentration of up to 180.80 ± 199.87 mg/L. During convalescence, the levels decreased dramatically achieving a level of up to 31.29 ± 83.42 mg/L. The highest concentrations were registered in the cases with different complications, such as secondary bacterial infections. In comparison with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and leukocytes, SAA levels were statistically significant for minor inflammatory stimuli, such as viral infections are. **CONCLUSION:** SAA increases significantly in the course of different viral infections, such as influenza, infectious mononucleosis, and chickenpox. Early normalization of its levels correlates with full recovery, lack of complications and auspicious prognosis of the disease.

Keywords: serum amyloid A, virus, inflammation, acute phase response, immune

Тодоров И, Бочева Я, Господинова М, Попчева Г, Йорданов Й, Промени в стойностите на серумния амилоид А протеин при пациенти с грип, варицела и инфекциозна мононуклеоза, Scripta Scientifica Medica, [S.l.], v. 51, p. 32-35, nov. 2019. ISSN 1314-6408.

Резюме:

Въведение: Към настоящият момент, все още не съществува лабораторен маркер за възпаление от вирусен произход. Според някои автори, такава роля се приписва на серумния амилоид А протеин (SAA). **Цел:** да се установи клиничната значимост на SAA като потенциален лабораторен показател за вирусни инфекции. **Материал и методи:** анализирани са 93 серумни проби от пациенти с грип (31), инфекциозна мононуклеоза (31) и варицела (31). Нивата на SAA са измерени по турбидиметрична методика на апарат Olympus AU 400. Контролната група се състои от 30 здрави лица. **Резултати:** в сравнение с контролната група, нивата на SAA са сигнификантно по-високи, достигайки средни стойности от 180.80 ± 199.87 мг/л. По време на реконвалесценцията, нивата му спадат чувствително – средно 31.29 ± 83.42 mg/L. Най-високи стойности са измерени в хода на различни усложнения като вторични бактериални инфекции. В сравнение с общия брой левкоцити, скорост на утаяване на еритроцитите и С-реактивен протеин, SAA корелира с много по-слаби възпалителни стимули, каквито са вирусните инфекции. **Заключение:** SAA нараства сигнификантно в хода на различни вирусни инфекции като грип, инфекциозна

мононуклеоза и варицела. Ранното нормализиране на стойностите му корелира с пълно оздравяване, липса на усложнения и добра прогноза на заболяването.

Ключови думи: серумен амилоид А, вирус, възпаление, острофазов отговор

4. Todorov I, Bliznakova D, Madjova C, Tonchev T, Gospodinova M, Oral cavity changes in the course of infectious diseases during childhood, Scripta scientific medicinae dentalis, 2015, 1, 2, 7-16.

ABSTRACT

Introduction : A number of infectious diseases, occurring in childhood take its clinical course with typical changes in the oral cavity. Those changes are pathognomonic sign of the disease or increase the clinical thinking about the concrete disease. **Aim:** In the present review we introduce the infectious diseases in childhood that cause different changes in the mouth. In accordance with it we set some *tasks*: to introduce pathophysiological mechanisms for mucosa damage and its role about diagnosis. **Materials and methods :** We based on literature data about that problem. It is discussed in four aspects: diseases with enanthem, changes in the tongue, stomatitis and pharyngitis. Examples and pictures are given. **Conclusions :** Our review presents that the throat inspection in the children with infectious diseases is important stage of clinical examination, should not be missed and the changes have to be recognized in details because of their great diagnostic and differential diagnostic significance.

Keywords: rash, enanthema, infection, mouth, oral cavity, childhood

Тодоров И, Близнакова Д, Маджова К, Тончев Т, Господинова М, Промени в устната кухина при деца с инфекциозни заболявания, Scripta scientific medicinae dentalis, 2015, 1, 2, 7-16.

Резюме

Въведение: редица инфекциозни заболявания срещащи се в детска възраст, протичат с характерни промени в устната кухина. Някои от тях са патогномонични или насочващи диагностичното мислене към определена нозология. **Цел:** да представим инфекциозни заболявания в детската възраст, протичащи с промени в устната кухина. За целта, си поставихме някои задачи: да опишем патоморфологичните механизми за мукозна увреда и тяхната роля при поставяне на съответната диагноза. **Материал и методи:** проведен е литературен обзор по проблема. Заболяванията са разгледани в четири аспекта: протичащи с енантем, с промени по езика, със стоматит, с фарингит. Посочени са примери, онагледени със снимков материал. **Заключение:** прегледът на гърлото при деца с инфекциозни заболявания е важен етап от обективното изследване, не трябва да се пропуска, а промените трябва да се познават в детайли, поради тяхната диагностична и диференциално-диагностична стойност.

Ключови думи: обрив, енантем, инфекция, уста, устна кухина, детство

