

НАЦИОНАЛЕН РЕФЕРЕНТЕН ЦЕНТЪР „РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛОЗА”

I. Въведение

Острите респираторни инфекции (ОРИ) заемат водещо място в структурата на инфекциозната заболяемост и смъртност по света и са свързани със сериозни здравни, икономически и социални последици. Респираторните инфекции се причиняват от вируси, бактерии, гъби, паразити.

Над 200 типа **вируси** причиняват респираторни заболявания, основните от които са: грипни вируси (тип А, В и С), парагрипни вируси (4 типа), респираторно-синцитиален вирус, метапневмовирус, адено-, корона-, ентеро-, парехо-, бока-, рео-, полиомавируси и др. Около 80% от ОРИ с идентифициран етиологичен агент имат вирусна генеза.

Основните **бактериални** причинители на респираторни инфекции се отнасят към родовете: *Staphylococcus (S.aureus)*, *Streptococcus (S.pyogenes, S.pneumoniae)*, *Mycobacterium (M.tuberculosis)*, *Legionella (L.pneumophila)*, *Haemophilus (H.influenzae)*, *Corynebacterium (C.diphtheriae)*, *Bordetella (B.pertussis)*, *Pseudomonas (P.aeruginosa)*, *Mycoplasma (M.pneumoniae)*, *Chlamydothyla (C.psittaci, C.pneumoniae)*, *Coxiella (C.burnetii)* и др.

Сред **паразитите** сравнително редки причинители на респираторни заболявания са *Pneumocystis jiroveci* и *Cryptosporidium spp.*

Широкият спектър причинители на респираторни инфекции налага тясна колаборация между различни специалисти: вирусолози, микробиолози, паразитолози, епидемиолози, инфекционисти, ветеринарни лекари и др.

II. Създаване и цел

Националният референтен център (НРЦ) „Респираторни инфекции и туберкулоза” е създаден със Заповед № 118/ 15.04.2013 г. на Директора на НЦЗПБ. Той обединява сътрудници от различни лаборатории и отдели в НЦЗПБ, извършващи диагностика и надзор на респираторните инфекции и туберкулозата, а именно: НРЛ „Грип и ОРЗ”, НРЛ по туберкулоза, НРЛ „Молекулярна микробиология“, НРЛ „Патогенни коки и дифтерия“, НРЛ „ООБИ”, НРЛ „Имунология”, Отдел Епидемиология, Отдел Паразитология. Референтният център е формиран с цел по-пълно и всестранно проучване на случаите на респираторни заболявания, поставяне на точна етиологична диагноза при отделните пациенти с помощта на съвременни методи, етиологично разшифроване на взривове, подобряване на мерките за контрол на инфекциите и като крайна цел - по-добро обслужване на пациентите и съдействие на общественото здравеопазване. За постигане на тези цели се извършва тясна колаборация между различните специалисти, проучващи респираторни инфекции с вирусна, бактериална или паразитна етиология: обмяна на информация за случаите; обмяна на клинични проби; обсъждане на случаи, трудни в диференциално-диагностично отношение; информиране на колегите за новости в отделните области; подобряване на сътрудничеството с клиницистите, информирането им относно правилното вземане на подходящи клинични проби, тяхното съхранение и транспортиране и др. НРЦ съдейства за подобряване на взаимодействието между лабораторния и епидемиологичния надзор на респираторните инфекции и туберкулозата, с което помага при разшифроване и мониториране на взривовете и при анализиране на промените в епидемиологията на инфекциите. Референтният център осъществява ефективно взаимодействие със специалистите от регионалните здравни инспекции (РЗИ), Министерството на здравеопазването, Европейския център за контрол и

профилактика на заболяванията (ECDC) и Световната здравна организация (СЗО). НРЦ извършва дейностите си в съответствие с програмите на ECDC „Грип и др. респираторни вируси” и „Туберкулоза”. Данните от лабораторния и епидемиологичния надзор на грипа, респираторно-синцитиалния вирус (РСВ) и туберкулозата се съобщават ежеседмично в информационната база данни на ECDC TeSSy. Референтният център сътрудничи със съответните мрежи от референтни лаборатории, създадени от СЗО и ECDC, и работи за все по-пълното покриване на критериите и индикаторите на капацитета на лабораториите в рамките на Европейската система за надзор на инфекциозните заболявания. НРЦ работи за повишаване на стандартизацията на лабораторните диагностични и типиращи методи, за поддържане на стандартите за качество, за по-широко използване на дефинициите на случаите, на ръководства и протоколи, разработени от СЗО и ECDC, касаещи отделните инфекции, което би довело до подобряване качеството на лабораторната дейност и сравнимостта на резултатите от изследванията.

III. План на дейностите на НРЦ „Респираторни инфекции и туберкулоза”

Задачи	Срок
<p>Етиологична диагностика на респираторните инфекции и туберкулозата. Разширяване използването на молекулярни методи:</p> <p><i>Грип и ОРЗ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Доказване на циркулиращите грипни вируси, определяне на типа/субтипа, линията, антигенните и генетични характеристики на щамове; • Ранно изпращане на клинични проби и вирусни изолати в Световните колабориращи центрове по грипа в Лондон и CDC, Atlanta с цел участие в селекцията на вируси за ваксинални щамове; • Доказване на вируси на ОРЗ чрез Real Time PCR (респираторно-синцитиален вирус, метапневмовирус, парагрипни вируси, риновируси, аденовируси, коронавируси, бокавируси, коронавируси); • Определяне геногрупата на доказаните респираторно-синцитиални вируси • Ежеседмичното съобщаване на данните от вирусологичния надзор на грип и други респираторни вируси в информационната система на НЦЗПБ и в системата TESSy на ECDC; • Изготвяне на доклади до ECDC и СЗО за циркулацията на грипните вируси в страната в началото и в края на грипния сезон. <p><i>Туберкулоза</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Потвърждаване на изпратените от цялата страна щамове M/XDR-TB или съмнителни за M/XDR-TB чрез фенотипни методи и изготвяне на месечни справки до МЗ; • Молекулярно генетични изследвания за определяне на резистентност към първи и втори ред на M/XDR-TB или на съмнителни за M/XDR-TB; • Видова идентификация на изпратените от цялата страна щамове NTM или на съмнителни за NTM щамове; • Диагностика на туберкулозата на трудни за диагностициране пациенти от цялата страна, както и на рискови групи; 	<p>Постоянен</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Диагностика на инфекцираност с <i>M.tuberculosis</i> (MTB) посредством IGRA тестове - Quantiferon Plus и T-spot • Проучване на заразеност с MTB сред изложени на висок риск здравни работници, деца и лица, инфектирани с HIV • Въвеждане в диагностичната практика на НРЛИ на фенотипни /функционални показатели, позволяващи разграничаване на латентна и активна MTB инфекция посредством флоуцитометрия (проект „Ефекторни и регулаторни механизми на протективния Т-клетъчен имунен отговор срещу <i>Mycobacterium tuberculosis</i>“, финансиран от ФНИ). <ul style="list-style-type: none"> ○ Изследване на цитокинов профил (Th1/Th2/Th17) в съхранени проби от пациенти, изследвани с квантиферонов тест и съпоставяне с резултатите от Quantiferon Gold и Quantiferon Plus. ○ Изследване на Т клетъчни ефекторни/паметови и регулаторни субпопулации при пациенти с латентна и активна MTB инфекция и съпоставяне с резултатите от Quantiferon Plus и цитокиновия профил ○ Изследване на антиген-специфичен отговор на CD8 и CD4 Т лимфоцити след стимулиране с MTB пептиди, експресирани през латентната и активна фаза на инфекцията ○ Проспективно събиране на клинични данни и оценка на корелацията им с лабораторните резултати <p><i>Бактериални респираторни патогени</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Потвърдителна диагностика на респираторни патогени, изпратени от микробиологични лаборатории в страната; • Изследване и мониториране на антибиотичната им чувствителност; • Потвърдителна диагностика на респираторни патогени, изпратени от микробиологични лаборатории в страната чрез Real Time PCR - <i>B.pertussis</i>, <i>S.pneumoniae</i>, <i>H.influenzae</i>, <i>L.pneumophila</i>, <i>C.psittaci</i>, <i>C.pneumoniae</i>, <i>M.pneumoniae</i>, <i>C.burnetii</i>, <i>C.diphtheriae</i> и др.; • Фенотипно и генотипно серотипизиране на щамове <i>Streptococcus pneumoniae</i> с цел мониториране на динамичната пневмококова популация и проследяване честотата на ваксиналните и неваксинални серотипове 	
<p>Въвеждане на нови диагностични методи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Секвениране на респираторни вируси (респираторно-синцитиален вирус); • Тест за лекарствена чувствителност на някои бавнорастящи и бързорастящи NTM видове; • МИК при INH в течна хранителна среда; • Целогеномно секвениране на ендемично разпространяващи се MDR щамове на <i>M. tuberculosis</i> в България. 	2020 г.
<p>Етиологично разшифроване на възникнали взривове с респираторна симптоматика</p>	постоянен
<p>В случаи на поява на нови респираторни патогени - ускорено въвеждане на подходящи методи за доказването им чрез използване на стандартизирани протоколи, реактиви и контроли. Координация с ECDC и Европейското бюро на СЗО относно доказването на нововъзникнали</p>	постоянен

респираторни патогени и тяхното молекулярно характеризиране	
Провеждане на методично ръководство на микробиологичните, вирусологични, паразитологични и имунологични лаборатории в страната по отношение на диагностиката на респираторни инфекции и туберкулоза	постоянен
Осъществяване на методична помощ на лекари инфекционисти и епидемиолози от системата на РЗИ и МБАЛ по отношение на вземане, съхранение и транспортиране на клинични проби	постоянен
Взаимодействие с ветеринарно-медицинските специалисти при диагностиката и проучването на взривове от птичи грип, MERS-CoV и др. зоонозни респираторни инфекции	постоянен
Разширяване участието в международни системи за контрол на качеството на лабораторната диагностика (INSTAND, СЗО и др.);	постоянен
Провеждане на външна оценка на качеството на лабораторната диагностика на национално ниво. Външна оценка на качеството за лабораториите, извършващи IGRA става част от схемите за ВОК по имунология.	постоянен
Участие в международни курсове за обучение	постоянен
Поддържане на много добра информираност на специалистите от центъра по отношение на актуалните респираторни инфекции, в т.ч. ново възникнали патогени, епидемиологична обстановка в страната и света и пр.	постоянен
Превенция на усложненията от остри респираторни инфекции при пациенти с първични/вторични имунни дефицити или атопичен терен (преди есенно-зимния сезон или в извънредна епидемична обстановка)	постоянен
<i>Епидемиологичен надзор на грип и ОРЗ</i>	
• Изготвяне на епидемиологичен анализ на грипен сезон 2019-2020 г.	2020
• Актуализиране на информацията в Националната система за сентинелен надзор на грип и ОРЗ;	2020
• Определяне на наблюдаваното население в областните градове и формиране на сентинелна извадка за новия грипен сезон 2020-2021 г.;	2020
• Изготвяне на оперативен седмичен анализ на заболяемостта от грип и ОРЗ в България и публикуването му на интернет страницата на информационната система;	постоянен
• Предоставяне на информация и данни за изготвяне на доклад на ECDC за грипа през сезон 2019-2020 г.;	2020
• Координиране и поддържане на интернет базираната Информационна система за сентинелен надзор на грип и ОРЗ;	постоянен
• Целогодишен мониторинг и оценка на интензивността на епидемичния процес на грип и ОРЗ в страната;	постоянен
• Текущо изготвяне на информации и оценки за епидемичната обстановка в страната и публикуването им на интернет страницата на Информационната система;	постоянен
• Проучване и анализ на методите за количествена оценка на интензивността на епидемичния процес на грип и ОРЗ;	постоянен
• Актуализиране на системата за надзор на тежките остри респираторни инфекции (ТОРЗ) в България ;	2020
• Изготвяне на справки, становища, попълване на въпросници и предоставяне на официална информация за грипа и ОРЗ, изисквани от	постоянен

<p>СЗО, ECDC и други международни организации;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участие в Европейската система за надзор на заразните болести (TESSy) и ежеседмично предоставяне на данни за заболяемостта от грип и ОРЗ в България; • Участие в Националната програма за готовност за грипна пандемия; • Участие в разработването на нормативни документи, свързани с надзора на грип и ОРЗ в България. <p><i>Епидемиологичен надзор на респираторните инфекции</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Изготвяне на анализи за респираторните инфекции на национално ниво и оценки на епидемичната обстановка в страната; • Събиране и обработка на данните за респираторните инфекции на национално ниво, оценка на епидемичната обстановка в страната. Изготвяне на текущи и годишни анализи, оценки, прогнози; • Изготвяне и публикуване на интернет страницата на НЦЗПБ на седмична информация за епидемичната ситуация в страната и на актуална информация за конкретни епидемични ситуации при респираторните инфекции в страната и света; • Публикуване на интернет страницата на Националната информационна система за сентинелен надзор на грип и ОРЗ на седмична информация за епидемичната обстановка в страната; • Дейности, произтичащи от статута на НЦЗПБ като Координираща Компетентна национална организация, сътрудничаща на Европейския център за контрол и профилактика на заболяванията (ECDC) по въпросите на надзора, научните становища и обучението в областта на заразните болести: <ul style="list-style-type: none"> • Изготвяне на справки, становища, попълване на въпросници и предоставяне на официална информация за респираторните инфекции и контрола им на национално ниво в отговор на конкретни задачи, поставяни от ECDC през годината; • Участие в специализирани информационни мрежи – Европейска система за надзор на заразните болести (TESSy) и др., с предоставяне на данни и информация за респираторните инфекции, подлежащи на задължителна регистрация, съобщаване и отчет в България. • Участие в разработването на проекти на закони и подзаконови нормативни актове, методични указания и инструктивни материали в областта на надзора, профилактиката и контрола на респираторните инфекции в съответствие със съвременните постижения на медицинската наука и практика и Европейското законодателство. • Представяне на резултатите от проучвания по проблемите на надзора, контрола и профилактиката на респираторните инфекции пред медицинската общност 	<p>постоянен</p> <p>постоянен</p>
<p>Участие в национални и международни програми:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Национален план на Република България за готовност за грипна пандемия • Европейска и световна мрежа за надзор на грипа (<i>European Reference Laboratory Network for Human Influenza (ERLI-Net); Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS</i>). • Национална програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България за периода 2017-2020 г. 	<p>2020</p>

• Европейска мрежа на Националните референтни лаборатории по туберкулоза	
Участие в международни проекти и проекти, финансирани от Фонд „Научни изследвания“ на МОН: • Проект „Better labs for better health. Surveillance and response to avian and pandemic influenza”, Grant Number 1U51P00841-01 – финансиране от CDC (Grant Number 1U51P00841-01). Срок на проекта: 2013-2018 г.; продължен до 2020 г. • Проект „Вирусни патогени в респираторната медицина - разпространение в България, генетични и клинични характеристики“; ръководител проф. д-р Н.Корсун, дмн; • Проект „Механизми и биомаркери на протективния Т клетъчен имуноен отговор срещу <i>M. tuberculosis</i> “; ръководител проф. д-р М.Николова, дмн; • Проект „Разпространение и еволюция на ендемичен мултирезистентен генотип на <i>M. tuberculosis</i> (SIT41, подгрупа TUR) в България“; ръководител проф. Ст.Панайотов, дмн. • Пилотен проект на ECDC за целогеномно секвениране на MDR щамове <i>M. tuberculosis complex</i>	2020
Провеждане на курсове за следдипломно обучение на медицински специалисти (лекари, биолози, лаборанти), работещи в системата на РЗИ, МБАЛ, ДКЦ и др.	постоянен
Публикуване на резултатите от проучвания по проблемите на диагностиката, надзора, контрола и профилактиката на респираторните инфекции и туберкулозата; представянето им в национални и международни научни прояви.	постоянен

IV. План за реагиране при извънредни ситуации

1. Уведомяване на участниците на НРЦ за възникналата ситуация
2. Създаване на работна група с участие на вирусолог, микробиолог, епидемиолог, имунолог
3. Анализ на наличната информация; оценка на риска
4. Оказване на експертна помощ на специалистите от РЗИ и на клиницистите – уточняване на вида на пробите и на условията за тяхното съхранение и транспортиране; определяне на противоепидемичните мерки
5. Извършване на бърза лабораторна диагностика с помощта на молекулярно-генетични или други съвременни диагностични методи с цел идентифициране на инфекциозния причинител
6. Готовност за бързо реагиране при извънредна ситуация – осигурена наличност на определени количества китове, реактиви, консумативи, необходими за диагностиката
7. Информирание на ръководството на НЦЗПБ, РЗИ и Министерството на здравеопазването за резултатите от проведените лабораторни изследвания

V. Състав на НРЦ „Респираторни инфекции и туберкулоза“

Ръководители: проф. д-р Нели Корсун, дмн и доц. д-р Елизабета Бачийска, дм

Национален център по заразни и паразитни болести

Отдел Вирусология

НРЛ „Грип и ОРЗ“

проф. д-р Нели Корсун, дмн

Силвия Волева – биолог

Илияна Григорова - биолог

Отдел Микробиология

НРЛ по туберкулоза

доц. д-р Елизабета Бачийска, дм

гл. ас. Станислава Йорданова, дм

Ана Байкова - биолог

Юлияна Атанасова – биолог

НРЛ „Молекулярна микробиология“

доц. Виктория Левтерова, дм

гл. ас. Надя Бранкова, дм

гл.ас. И.Симеоновски, дм

НРЛ „Чревни инфекции, патогенни коки и дифтерия“

гл. ас. д-р Антоанета Дечева, дм

НРЛ „ООБИ“

проф. Стефан Панайотов, дмн

гл. ас. Владимир Толчков, дм

Отдел Епидемиология

доц. Анна Курчатова, дм

д-р Надежда Владимирова

гл.ас. Савина Стоицова, дм

Антоанета Минкова

Отдел Имунология и алергология“

НРЛ „Имунология“

проф. д-р Мария Николова, дмн

Яна Тодорова - биолог

Национален диагностичен научноизследователски ветеринарномедицински институт „Проф. д-р Г. Павлов“, София

доц. д-р Г.Гужгулова, дмн