

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ
МБАЛБЪ „СВЕТА СОФИЯ” ЕАД**

Д-р Владимир Михайлов Миланов

**МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА И ЕКСТЕНЗИВНОРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА В
БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА 2007-2014 Г. – РИСКОВИ И ПРОГНОСТИЧНИ
ФАКТОРИ ЗА ИЗХОДА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор”

Област на висше образование: 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ

Професионално направление: 7.1. МЕДИЦИНА

Докторска програма: БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Научни ръководители:

**Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм
Доц. д-р Донка Иванова Стефанова, дм**

София, 2018 г.

Дисертационният труд е написан в обем 122 страници и е онагледен с 33 таблици и 14 фигури. В библиографията са включени 108 заглавия, от които 20 на кирилица и 88 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита пред Катедрен съвет на Клиничен център по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София, МБАЛББ „Св. София” ЕАД.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.02.2019 г. (вторник) от 13:30 ч. в Аула „Максима“ на УМБАЛ „Св. Екатерина” ЕАД, гр. София, бул. „Пенчо Славейков” №52А, на открито заседание на научно жури в състав:

1. Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм – Катедра по белодробни болести на МФ при МУ – София
2. Проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова-Николова, дм – КПВБ на МФ при МУ – София
3. Доц. д-р Явор Йорданов Иванов, дм – МУ – Плевен
4. Доц. д-р Владимир Асенов Ходжев, дм – МУ – Пловдив
5. Доц. д-р Диана Петкова Господинова, дм – МУ – Варна

Материалите по защитата са на разположение в Клиничен център по белодробни болести, МБАЛББ „Св. София” ЕАД, бул. „Акад. Иван Гешов” №19, както и на интернет страницата на Медицински университет – София: <http://career.mu-sofia.bg/>

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение.....	6
Литературен обзор.....	6
Цел и задачи.....	8
Материали и методи.....	9
Резултати и обсъждане.....	17
Изводи.....	53
Научно-теоретични приноси.....	54
Приноси с приложен характер.....	55
Публикации и участия в научни форуми по темата на дисертацията.....	56

Списък на използваните съкращения

Am (AMK)	Амикацин
Amx/Clv	Амоксицилин/Клавуланова киселина
BCG	БЦЖ – ваксина (Bacillus Calmette-Guérin)
Bdq	Бедаквилин
Cm (CAP)	Капреомицин
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
Dlm	Деламанид
DOT	Пряко наблюдавано лечение (Directly Observed Treatment)
DOTS	Стратегия на СЗО за пряко наблюдавано лечение на туберкулозата в съкратени срокове (Directly Observed Treatment, Short course)
DRS	Надзор над лекарствената резистентност (Drug Resistance Surveillance)
DR-TB	Резистентна туберкулоза (Drug Resistant Tuberculosis)
ЕС/ЕИО	Европейски съюз/Европейска икономическа общност
E (EMB)	Етамбутол
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control, Европейски център за превенция и контрол на заболяванията
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Имуноензимен анализ
EQA	Външна оценка на качеството (External Quality Assessment)
Eto	Етионамид
Gfx	Гатифлоксацин
GLC	Комитет „Зелена светлина” (Green Light Committee)
H (INH)	Изониазид
HIV	Вирус на човешкия имунен дефицит (Human Immunodeficiency Virus)
Imp/Cln	Импипенем/Циластатин
IUATLD	Международен съюз за борба с туберкулоза и белодробни болести
Km (KAN)	Канамицин
КУБ	Киселинно-устойчиви бактерии (AFB – Acid-Fast Bacilli)
Clr	Кларитромицин
Cfz	Клофазимин
Lzd	Линезолид
ЛЗ	Лечебно заведение
ЛТБИ	Латентна туберкулозна инфекция
Lfx	Левифлоксацин
MDR-TB	Мултирезистентна туберкулоза (Multi-Drug Resistant Tuberculosis)
Mpm	Меропенем
MGIT	Епруветки с течна хранителна среда с флуоресцентен индикатор (Mycobacteria Growth Indicator Tube)
МЗ	Министерство на здравеопазването
МОТТ	Микобактерии, различни от туберкулозните (Mycobacteria Other Than Tuberculosis); атипични микобактерии
МО	Министерство на отбраната
МП	Министерство на правосъдието
MTB	Туберкулозен микобактерий (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
Mfx	Моксифлоксацин
NADH	Никотинамид аденин динуклеотид
НРЛ	Национална референтна лаборатория

НСИ	Национален статистически институт
НТМ	Нетуберкулозни микобактерии (NTM – Non-Tuberculosis Mycobacteria; MOTT – Mycobacteria Other Than Tuberculosis)
НТП	Национална туберкуозна програма
НЦЗПБ	Национален център по заразни и паразитни болести
НЦОЗА	Национален център по обществено здраве и анализи
ОПЛ	Общопрактикуващ лекар
Ofx	Офлоксацин
ПАСК	Пара-аминосалицилова киселина (PAS)
PCR	Полимеразно-верижна реакция
pNBA	Пара-нитробензоена киселина
ППД	Пречистен протеинов дериват (PPD – Purified Proteine Derivative)
Pto	Протионамид
R (RIF)	Рифампицин
Rfb	Рифабутин
RR-TB	Туберкулоза с резистентност към Рифампицин
РЗИ	Регионална здравна инспекция
РНК	Рибонуклеинова киселина
S (SM)	Стрептомицин
СЗО	Световна здравна организация (WHO – World Health Organization)
СБАЛЛС	Специализирана болница за активно лечение на лишени от свобода
СПИН	Синдром на придобита имунна недостатъчност (AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome)
СРЛ	Супранационална референтна лаборатория на СЗО (Supranational Reference Laboratory)
Thz	Тиоацетазон
TDR-TB	Напълно резистентна туберкулоза (Totally Drug-Resistant Tuberculosis)
ТКТ	Туберкулинов кожен тест (на Mantoux)
ТЛЧ	Тест за лекарствена чувствителност; антибиограма (DST – Drug Susceptibility Testing)
Trd	Теризидон
ТТХ	Тиреотропен хормон
FQ	Флуорохинолон
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
XDR-TB	Екстензивнорезистентна туберкулоза (Extensively Drug Resistant Tuberculosis)
Cs	Циклозерин
Z (PZA)	Пиразинамид

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки постигнатите успехи в областта на инфекциозната патология през изминалото столетие, туберкулозата запазва своята значимост и все още представлява сериозно предизвикателство. В световен мащаб след 1990 г. се отбелязва нарастване и задържане на броя на болните с туберкулоза. През 1993 г. Световната здравна организация (СЗО) изрази тревогата си от тенденцията за нарастване на разпространението на туберкулозата и декларира, че тя представлява глобална опасност и световен здравен проблем, който се нуждае от спешни мерки за действие.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Актуалност на проблема

В световен мащаб все още не може да се говори за трайни успехи в контрола на туберкулозата – поради разпространението на HIV/СПИН-епидемията, появата на резистентни щамове към прилаганите лекарства, подценяване на проблема от страна на медицинската общност и на правителствата, наличие на скрита болестност и на хронични форми на заболяването. Туберкулозата заема девето място по света като причина за смърт сред всички заболявания и второ място след HIV/СПИН като причина за смърт сред инфекциозните заболявания.

Проблемът пред съвременния контрол на туберкулозата се свързва със **зачестяването на случаите с MDR-TB (мултирезистентна туберкулоза)**, дефинирана като резистентност едновременно към най-ефективните противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред – рифампицин и изониазид. Още по-опасна и трудна за лекуване е **XDR-TB (екстензивнорезистентна туберкулоза)** – MDR-TB с резистентност към който и да е флуорохинолон и към поне един от инжекционните медикаменти (амикацин, канамицин, капреомицин).

Значимостта на проблема се обуславя и от необходимостта от ангажиране на значителни финансови средства за диагностика, лечение и проследяване на тези форми на заболяването.

Епидемиологични данни

По данни на СЗО през 2017 г. са регистрирани 558 000 случаи с резистентност към рифампицин (RR-TB) – установена със съвременните бързи молекулярни методи (Xpert MTB/RIF), от които – 460 000 случаи с MDR-TB. „Горещи” точки са Индия, Китай и Руската федерация. Като най-важна предпоставка за развитие на мултирезистентност е предшестващото, неефективно лечение за туберкулоза, което води до MDR-TB в 18%, докато при новите случаи съставлява 3.5%. Смъртните случаи с MDR-TB по изчисления на СЗО са 230 000. До края на 2017 г. случаи с XDR-TB са регистрирани в 127 страни по света – 8.5% от всички случаи с MDR-TB.

В Европейския регион на СЗО през 2016 г. случаите с RR/MDR-TB са 122 000, със значително по-високи нива спрямо тези в световен мащаб сред новите случаи с туберкулоза (19%), тези на повторно лечение (55%), и с XDR-TB (13.1%).

През 2016 г. случаите с туберкулоза в България са 1 603, с ниво на разпространение от 22.4 на 100 000 население. Пациентите с MDR-TB са 19 (2.8%).

През 2009 г. страната ни беше включена в групата от 27 страни по света с висок приоритет по отношение на MDR-TB, в която влизат 15 държави от Европейския регион на СЗО, включително 4 страни – членки на ЕС (България, Естония, Латвия, Литва). Това наложи предприемане на всички необходими мерки за установяване на реалното ѝ разпространение и адекватно поведение спрямо установените случаи. Националното проучване за лекарствената резистентност, проведено през 2010 г., показва, че честотата на MDR-TB сред новите случаи е 2.1%, и 11% сред случаите с предходно лечение, по-ниска от първоначално прогнозираната от СЗО.

Съобщаването на резистентността у нас до 2007 г. се осъществяваше с агрегирани данни, които не бяха национално представителни поради липса на референтна микробиологична лаборатория, работеща с валидирани методи за диагностика. До 2009 г. пациентите с MDR-TB в България не провеждаха стандартизирано лечение съгласно международните стандарти. Преди 2010 г. не беше регистриран случай с XDR-TB, тъй като не се провеждаха тестове за лекарствена чувствителност към медикаменти от втори ред.

От 2007 г. в „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България” е включен специален компонент за контрол на MDR-TB. През 2008 г. беше разработен и въведен Национален регистър за туберкулоза за събиране и съобщаване на индивидуални данни за случаите с туберкулоза и изхода от лечението им от 2007 г. до настоящия момент, позволяващ мониториране и епидемиологичен контрол, включително и на MDR-TB и XDR-TB.

Всички микробиологични изследвания се осъществяват от лабораториите към регионалните лечебни заведения за туберкулоза, а случаите с M/XDR-TB се потвърждават от Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза към НЦЗПБ, разкрита през 2005 г., в съответствие с международните стандарти и препоръки на СЗО.

В СБАЛББ – Габрово беше разкрит първият сектор за стационарно лечение и грижи за пациенти с MDR-TB, ремонтиран и оборудван в съответствие с мерките за контрол на инфекциите. От 2009 г. до настоящия момент към болницата функционира Експертна комисия за назначаване и мониториране на лечението на случаите с MDR-TB, съставена от национални експерти, преминали международни курсове на обучение по проблема.

През 2009 г. успешно стартира лечението на първата в България кохорта от 50 пациенти с MDR-TB с лекарства с доказано качество, доставени по механизма на Комитета „Зелена светлина” (GLC, Green Light Committee), и с терапевтични режими, основани на препоръките на СЗО. През 2011 г. стартира лечението на втората кохорта от 55 пациенти, през 2012 г. – на третата кохорта от 60 пациенти, а през 2014 г. – на четвъртата кохорта от 70 пациенти с MDR-TB.

Изводи от литературния обзор

Актуалността на проблема, епидемиологичната и микробиологична характеристика на пациентите с MDR-TB и XDR-TB, резултатите от лечението, данните за факторите, свързани с неблагоприятния терапевтичен изход и повишена смъртност в глобален мащаб, са обект на различни проучвания, мета-анализи и доклади. Те целят разширяване на научните знания и подобряване на практическите подходи с цел прекъсване на трансмисията, заболяемостта и разпространението им в регионален и в глобален мащаб.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се направи характеристика на всички случаи с мултирезистентна (MDR-TB) и екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB) в България, регистрирани и съобщени за периода 2007-2014 г. и завършили лечение до 2016 г., като се определят рисковите и прогностичните фактори за изхода от лечението им.

Във връзка с набеязаната цел бяха поставени следните **задачи**:

1. Да се установи честотата на случаите с MDR-TB и XDR-TB, регистрирани за горепосочения период, и да се анализира разпределението им по възраст, пол, населено място и микробиологична характеристика.
2. Да се направи оценка на ефективността на лечението и да се открият прогностичните фактори за лош изход от лечението на случаите с MDR-TB и XDR-TB.
3. Да се изяснят причините за прекъсване на лечението на случаите с MDR-TB и XDR-TB.
4. Да се определи значимостта на новите бързи диагностични методи за определяне на чувствителността и резистентността към лекарствените препарати от 2-ри ред за навременно откриване на XDR-TB.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Участници в проучването

Осъществено е проспективно проучване за период от 8 години – от 2007 г. до 2014 г.

В проучването са включени 341 пациенти с микробиологично потвърдена MDR-TB, от които 17 са с XDR-TB.

Използвани и анализирани са индивидуалните данни за случаите с туберкулоза, регистрирани в България за периода 2007-2014 г., които са предоставени от отдел „Специализирани донорски програми” на дирекция „Медицински дейности, проекти и програми” на Министерство на здравеопазването, където се поддържа Националния туберкулозен регистър, на основание чл. 28, ал. 2 от Закона за достъп до обществена информация и на базата на писмо изх. № 93-00-74/15.09.2015 г. от проф. д-р Пламен Кенаров, д.м., Главен секретар на Министерство на здравеопазването.

От горепосочените 341 пациенти, при 195 пациенти с MDR-TB (от тях 15 с XDR-TB), които са започнали лечение в СБАЛББ-Габрово за периода 2009-2014 г. с лекарства от 2-ри ред, индивидуалните данни от Националния регистър са съпоставени с медицинската документация в болницата (истории на заболяването, епикризи, медицински изследвания), етапните епикризи от областните лечебни заведения за туберкулоза по местоживеене, и с данните от регистрите на НРЛ по туберкулоза при НЦЗПБ-София.

При останалите 146 пациенти с MDR-TB (от тях 2 с XDR-TB), регистрирани за периода 2007-2009 г., са използвани само индивидуалните данни от Националния регистър и данните от регистрите на НРЛ по туберкулоза.

При прегледа и анализирането на индивидуалните данни в Националния туберкулозен регистър, за периода 2007-2014 г. в България са регистрирани и съобщени общо 20 239 случая с туберкулоза. От тях, пациентите с положително културелно изследване са 9 216 (45.5%). От тях, пациентите с проведено ТЛЧ към 1-ви ред противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред са 6 821 (74%), от които 341 (5%) са случаите с MDR-TB.

Микробиологични методи

Тъй като резистентността е микробиологичен феномен, установен при *in vitro* условия, микробиологични изследвания са проведени на следните биологични материали от пациентите: храчки, БАЛ от ФБС, стомашно-промивни води, пунктати и оперативни материали. Приложени са следните микробиологични методи:

1. Микроскопско изследване за киселинно устойчиви бактерии (КУБ) чрез оцветяване по Цил-Нилсен.

2. Културелни изследвания за туберкулоза:

- С конвенционални твърди хранителни среди на Льовенщайн-Йенсен.
- Нови фенотипни методи с автоматизирана система BACTEC MGIT960[®],

използваща течни среди MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube).

3. Видова идентификация на изолираните щамове - чрез определяне чувствителността на МТВ към пара-нитробензоена киселина (pNBA) или с комерсиален имунохроматографски тест BD MGIT TBc Identification Test.

4. ТЛЧ на изолираните щамове с автоматизирана система BACTEC MGIT960:
- към лекарства от първи ред – с прилагане на стандартен SIRE кит с критични концентрации на медикаментите: стрептомицин – 1.0 µg/ml; изониазид – 0.1 µg/ml; рифампицин – 1.0 µg/ml; етамбутол – 5 µg/ml;
 - към лекарства от втори ред с критични концентрации на медикаментите: амикацин – 1.0 µg/ml; канамицин – 5.0 µg/ml, капреомицин – 2.5 µg/ml, и офлоксацин – 2.0 µg/ml.

Категоризиране на пациентите

Пациентите с MDR-TB са регистрирани в една от следните категории според наличието или липсата на предшестващо лечение, което е от полза за определяне на риска от MDR-TB:

1. *Нов.* Пациент, който не е получавал противотуберкулозно лечение или го е получавал за по-малко от месец.

2. *Рецидив.* Пациент, чийто последен изход от лечение е бил „излекуван” или „завършено лечение”, и който в последствие е бил диагностициран с микробиологично положителна туберкулоза от микроскопско или културелно изследване на храчка.

3. *Лечение след прекъсване.* Пациент, който се завръща към лечение, с микробиологично положителна туберкулоза от микроскопско или културелно изследване на храчка, след прекъсване на лечението от два или повече последователни месеца.

4. *Лечение след неуспех на Категория I пациент с туберкулоза (нов пациент)* – с позитивиране на микроскопското изследване на храчка пет месеца или по-късно по време на лечението.

5. *Лечение след неуспех на Категория II пациент с туберкулоза (на повторно лечение)* – с позитивиране на микроскопското изследване на храчка пет месеца или по-късно по време на лечението.

6. *Прехвърляне.* Пациент, който е прехвърлен от друг регистър за лечение на резистентна туберкулоза.

7. *Друг:*
- Пациент с положително микроскопско изследване на храчка с неизвестен изход от предшестващо лечение;
 - Лекуван пациент с извънбелодробна туберкулоза;
 - Пациент, получил няколко неуспешни курса лечение, считан за неизлечим; или пациент с активно туберкулозно заболяване без лечение; или пациент с неадекватно лечение.

Методология на изработване на лечебен режим за MDR-TB и XDR-TB

При започването на лечение на пациенти с MDR-TB са спазени следните основни принципи:

- Режимите са базирани на анамнезата за предшестващо лечение на пациента;
- При интерпретиране на ТЛЧ, в най-голяма степен може да се разчита на резултатите от тестване за рифампицин (R) и изониазид (H), за канамицин (Km) и флуорохинолони; в по-малка степен – за етамбутол (E) и пипразинамид (Z); и в много

малка степен – за етионамид (Eto), протионамид (Pto), циклозерин (Cs), теризидон (Trd) и пара-аминосилицилова киселина (PAS);

- Ако се установи положителен резултат от изследване за HIV, възможно най-скоро да се започне профилактика с Ко-тримоксазол и антиретровирусна терапия;

- Режимите трябва да съдържат поне четири лекарствени продукти със сигурна или почти сигурна ефикасност, които никога не са прилагани при предшестващо лечение или са с потвърдена чувствителност на туберкулозните микобактерии от ТЛЧ, плюс пиразинамид. Лечебният режим трябва да включва следните медикаменти:

- ✓ При наличие на ефективност – лекарствени продукти от първи ред (E и Z) за целия курс на лечение;

- ✓ Включване на един инжекционен лекарствен продукт (Km, Am или Cm). Стрептомицин не е средство на избор поради високата честота на резистентност към препарата при пациенти с MDR-TB;

- ✓ Включване на един флуорохинолон от по-късна генерация – понастоящем най-мощните налични флуорохинолони с потентност в намаляващ ред, основана на активност *in vitro* и проучвания при животни, са: моксифлоксацин (Mfx) > левофлоксацин (Lfx) > офлоксацин (Ofx). Mfx трябва да се пази за случаите с изразена резистентност, разпространено заболяване, бъбречна недостатъчност и др.;

- ✓ Включване на лекарствени продукти от Група 4 (Eto, Pto, Cs, Trd и PAS), докато се съберат общо 4 ефективни медикаменти – Eto и Pto се считат за най-мощните представители на групата. Когато са необходими два лекарствени продукта, Cs често се използва заедно с Eto, Pto или PAS. Тъй като комбинацията от Eto или Pto с PAS често предизвиква поява на нежелани стомашно-чревни лекарствени реакции и хипотиреоидизъм, те обикновено се използват заедно само когато са необходими три допълнителни лекарства. Прилага се т.нар. „лекарствена ескалация” – лечението може да започне с ниска доза, която да се увеличава в рамките на две седмици;

- ✓ При необходимост – включване на представители от Група 5: бедаквилин (Bdq), деламамид (Dlm), клофазимин (Cfz), линезолид (Lzd), амоксицилин/клавуланова киселина (Amx/Clv), тиацетазон (Thz), имипенем/циластатин (Ipm/Cln), висока доза изониазид (H), кларитромицин (Clr), за засилване ефекта на основните лекарствени продукти в лечебния режим или когато не са събрани 4 ефективни медикаменти от предните групи. Задължително към лечебния режим се добавят 2 препарата. Единствено бедаквилин (Bdq) и линезолид (Lzd) са с ефикасност срещу туберкулозните бактерии, доказана с рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при хора. Bdq се препоръчва при лечение на MDR-TB с резистентност към флуорохинолони;

- **Продължителност на инжекционната фаза** на лечебен режим за MDR-TB – инжекционният лекарствен продукт се прилага поне 8 месеца и поне 4 месеца след културелна конверсия;

- **Обща продължителност на лечението за MDR-TB** – от 24 до 36 месеца; по-късно съгласно препоръките на СЗО - минимум 20 месеца и поне 18 месеца след конверсия на културелните изследвания. При хронични случаи с масивно белодробно увреждане терапията може да се удължи до 24 месеца и повече;

- Прилага се стандартен код със съкращения при записване на противотуберкулозния режим, който се състои от две фази, разделени с наклонена черта: първата фаза (**интензивна**) с използване на инжекционен лекарствен продукт,

а втората фаза (**продължителна**) – след неговото спиране. Цифрата пред всяка фаза отговаря на продължителността ѝ в месеци. Цифрата в субскрипт (напр. ₃) след буквата е броят на дозите за една седмица. Ако няма цифра в субскрипт, лечението е ежедневно;

- Един от най-често използваните в момента режими за лечение на MDR-TB съдържа следните медикаменти: **8Km₆-Lfx₇-Eto₇-Cs₇-Z₇/12Lfx₇-Eto₇-Cs₇-Z₇:**

- ✓ Начална фаза от 8 месеца, съдържа 5 лекарствени продукти: инжекционен, прилаган шест дни в седмицата, и четири перорални, давани ежедневно;

- ✓ Продължителна фаза от 12 месеца, съдържа 4 перорални лекарствени продукти, давани ежедневно.

При изработването на лечебен режим за пациенти с **XDR-TB** са спазени следните основни **принципи**:

- Използване на всички лекарствени продукти от Група 1, които могат да бъдат ефективни. Z се добавя винаги освен в случаите на непоносимост или вероятна резистентност от анамнезата и от ТЛЧ;

- Удължаване на употребата на инжекционния лекарствен продукт (12 месеца или през цялото лечение). Ако шамът е резистентен към всички инжекционни лекарствени продукти, използва се този, който никога не е използван;

- Използване на флуорохинолон от по-нова генерация (Mfx);

- Използване на всички лекарствени продукти от Група 4, които не са били широко използвани при предишни режими и е по-вероятно да са ефикасни;

- Използване на два или повече лекарствени продукти от Група 5, включително Lzd и Vdq;

- Обмисляне на хирургично лечение с резекция при наличие на локализирано заболяване;

- Подсигуряване на строги мерки за контрол на инфекцията;

- Лечение на HIV при налична инфекция;

- Осигуряване на добро наблюдение, пълна подкрепа и придържане към лечението от страна на пациента;

Методология за проследяване на лечението на пациенти с MDR-TB

Пациентите, започнали лечение за MDR-TB и XDR-TB за периода 2009-2014 г. (n=195), бяха хоспитализирани в СБАЛББ-Габрово за различен период от началото на терапията с лекарства от втори ред. Моделът за грижи за пациентите е смесен – болнично лечение по време на интензивната фаза и амбулаторни грижи по време на продължителната фаза на лечение. След приключването на интензивната фаза лечението продължава под контрола на областното лечебно заведение за туберкулоза по местоживеење на пациента.

Мониторирането по време на интензивната и продължителната фаза на лечението включваше следните методи и изследвания:

- Ежедневно проследяване на симптомите и физикален преглед по време на интензивната фаза, а в амбулаторни условия – при всяка среща на пациентите с медицинския персонал, контролиращ терапевтичния режим;

- Ежемесечен контрол на телесното тегло и корекция на дозировката на лекарствените продукти при промяна;
- Микроскопски и културелни изследвания на храчки – ежемесечно в хода на лечението. Конверсията се определя като две последователни отрицателни микроскопски и културелни изследвания, изследвани през 30 дни;
- ТЛЧ към лекарства от 1-ви и 2-ри ред при постъпването и веднъж на 3 месеца при наличие на положително културелно изследване;
- Биохимични изследвания на серумен креатинин и калий – в началото на лечението и ежемесечно по време на приложение на инжекционен лекарствен продукт;
- Чернодробни серумни ензими – на всеки 1–3 месеца при пациенти, получаващи Z или при пациенти с риск или симптоми на хепатит;
- Рентгенография на гръден кош – в началото на лечението, а след това на всеки 6 месеца; при показания или предстоящи хирургически процедури - и по-често;
- Тиреотропен хормон (ТТХ) – на всеки 6 месеца, ако се приема Eto/Pto и/или PAS; ежемесечно мониториране за симптоми на хипотиреоидизъм;
- Скрининг за HIV – с HIV-ELISA тестове в началото на лечението и повторно в зависимост от симптоматиката;
- Наличие на странични лекарствени реакции

Прилагани бяха следните **методи за гарантиране придържането** на пациентите към продължителното лечение:

- Взаимодействие с пациента с цел гарантиране на взаимно доверие и придържане към терапевтичния режим.
- Всички лекарствени дози, получени в стационарна и в амбулаторна обстановка, бяха давани под пряко наблюдение (DOT, Directly Observed Therapy).
- По време на продължителната фаза прякото наблюдение на лечението беше осъществявано чрез ангажиране на областните мениджъри за туберкулоза и патронажните сестри, медицински специалисти от първична здравна помощ (общопрактикуващи лекари, медицински сестри и фелдшери) за пациенти, живеещи в отдалечени райони, както и представители на неправителствени организации, работещи с групи в риск за туберкулоза;
- С цел стимулиране придържането към лечението, по време на целия курс на лечение на пациентите с MDR-TB бяха давани ваучери за храна при явяване за получаване на лекарствата.

Контролът на лечението на пациентите по време на двете фази се осъществяваше при редовните ежемесечни заседания с документиране в протоколи на решенията на Експертната комисия за назначаване и мониториране на лечението на пациентите с MDR-TB към СБАЛББ – Габрово. Комуникацията между членовете на комисията се осъществяваше и по електронен път при необходимост от незабавно назначаване, промяна на лечение и решаване на неотложни проблеми при наблюдаваните пациенти. Протоколите на Експертната комисия се съхраняват в „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата” към МЗ.

Мониторирането на лечението се осъществяваше и от международни експерти на СЗО – 2 пъти годишно.

Методология за определяне на изхода от лечението на пациентите с MDR-TB и XDR-TB

Изходът на лечението в съответствие с категориите на СЗО, независимо от различната продължителност на терапевтичния режим, се съобщава 24 месеца след началото за пациентите с MDR-TB и 36 месеца след началото му – за случаите с XDR-TB. Това означава, че при пациентите с MDR-TB през разглеждания период, започнали лечение в края на 2014 г., изходът от лечението им е съобщен в края на 2016 г., а при пациентите с XDR-TB – в края на 2017 г.

Изходът от лечението на всеки пациент се съобщава с една от следните взаимно изключващи се възможности:

- **Излекуван.** Пациент, който е приключил лечението си в съответствие с протокола на програмата и има поне пет поредни отрицателни културелни изследвания от проби, проведени през 30 дни в последните 12 месеца на лечението. Ако през този период е докладвано само едно положително културелно изследване и ако няма клинично доказателство за влошаване на заболяването, пациентът също може да се смята за излекуван, стига положителното културелно изследване да е последвано от поне три отрицателни култури една след друга, взети най-малко през 30 дни.

- **Завършено лечение.** Пациент, който е приключил лечението в съответствие с протокола на програмата, но не отговаря на определението за излекуван поради липсата на микробиологични резултати (т.е. по-малко от пет културелни изследвания, направени през последните 12 месеци).

- **(Успех от лечението.** Представлява сумата от броя излекувани пациенти и тези със завършено лечение и се изчислява като процент от кохортата пациенти, започнали терапевтичния курс през съответната година).

- **Починал.** Пациент, който е починал от каквато и да е причина по време на курса на лечение на MDR-TB.

- **Неуспех.** Лечението се смята за неуспешно, ако две или повече от петте културелни изследвания, записани през последните 12 месеца от лечението, са положителни, или ако е положително едно от последните три културелни изследвания (Лечението се смята за неуспешно и ако е взето клинично решение то да завърши по-рано поради влошаване на клиничната или рентгенова картина, или нежелани събития. Тези форми на неуспех от лечението могат да се обозначат отделно, за да се прави суб-кохортен анализ).

- **Прекъсване.** Пациент, чието лечение е прекъснато за два или повече последователни месеца без медицинско разрешение.

- **Прехвърлен.** Пациент, който е бил прехвърлен в друго областно лечебно заведение за туберкулоза и чийто изход от лечението е неизвестен.

- **Продължава** лечението към датата на отчитане на изхода от лечението (24 месеца след началото му).

- **Неизвестен** изход от лечението.

За целта на дисертационния труд се въвеждат две определения за изхода от лечението, които обединяват някои от горепосочените определения:

- **Благоприятен изход от лечението** – еквивалентен на „Успех от лечението”. Представлява сумата от броя излекувани пациенти и тези със завършено лечение и се изчислява като процент от пациентите, започнали терапевтичния курс.

- **Неблагоприятен изход от лечението** – представлява сумата от броя пациенти с всеки възможен изход от лечението освен „Излекуван” и „Завършено лечение”, т.е. включва „Починал”, „Неуспех от лечението”, „Прекъсване на лечението”, „Прехвърлен”. Изчислява се като процент от пациентите, започнали терапевтичния курс.

Хирургично лечение при MDR-TB

Хирургичното лечение като допълнение към медикаментозната терапия може значително да подобри изхода от лечението. Показанията за извършването му при случаите с MDR-TB включват:

- Липса на клиничен или микробиологичен отговор след три до шест месеца медикаментозно лечение.

- Поява отново на положителни културелни изследвания в хода на лечение за MDR-TB.

- Рецидив след завършване на лечение за MDR-TB.

- Висока вероятност от неуспех или рецидив, поради изразена резистентност или обширно паренхимно включване, независимо от резултатите от микроскопските и културелните изследвания.

- Животозастрашаващи усложнения при белодробно ангажиране: кръвохрачене, бронхиектазии, пневмоторакс, бронхоплеврална фистула, емпием.

Хирургично лечение с резекционни методи е извършено в хода на медикаментозната терапия при 2-ма пациенти с XDR-TB.

Статистически методи

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0.

Използваните статистически методи са следните:

А. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум, квартили .

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти)

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични

- 1.1. Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни.

2. Непараметрични методи

- 2.1. Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

2.2. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

2.3. Двуйзвядков критерий на Колмогоров-Смирнов (Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test) – сравняване на разпределенията на количествена променлива, чието разпределение не е нормално, в две групи на една качествена променлива (по-точно проверява дали две извадки от данни идват от едно и също разпределение, без да се посочва какво е това разпределение).

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р-стойността (P-value) е по-малка от α .

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Честота на разпространение на MDR-TB

Разпределението на пациентите с туберкулоза, на случаите с културелно потвърждение и с MDR-TB за периода 2007-2014 г. и по години в страната е показано на *Таблица 1*. За година на регистрация се приема годината, когато за първи път е диагностицирана MDR-TB и пациентът е въведен в регистъра с индивидуални данни като пациент с мултирезистентност.

Таблица 1. Регистрирани пациенти с туберкулоза, с културелно потвърждение и с MDR-TB в България за периода 2007-2014 г. по години

	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.
Брой пациенти с туберкулоза	3 038	3 150	2 911	2 649	2 407	2 280	1 932	1 872	20 239
От тях, пациенти с положително културелно изследване – брой (%)	1 385 (45.5%)	1 364 (43.3%)	1 281 (44%)	1 174 (44.3%)	1 076 (44.7%)	1 094 (48%)	951 (49.2%)	891 (47.6%)	9 216 (45.5%)
От тях, брой (%) проведени ГЛЧ	1 007 (72.7%)	941 (69%)	845 (66%)	968 (82.4%)	744 (69.1%)	843 (77.1%)	734 (77.2%)	739 (82.8%)	6 821 (74%)
От тях, пациенти с MDR-TB – брой (%)	76 (7.5%)	30 (3.2%)	43 (5.1%)	50 (5.2%)	45 (6%)	42 (5%)	22 (3%)	33 (4.5%)	341 (5%)

Броят пациенти с MDR-TB за проучения период е 341, със средна честота на разпространение 5%. Най-много случаи с мултирезистентност са регистрирани през 2007 г., но следва да се има предвид, че при съобщаването за първи път от НРЛ по туберкулоза през тази година на индивидуалните данни за туберкулоза в страната, в тях са включени всички съществуващи случаи с MDR-TB за годината, т.е. броят пациенти обхваща и тези, регистрирани през предходните години. За периода 2008-2014 г. са съобщени само новорегистрираните за съответната година пациенти (нови и на повторно лечение). Това обяснява разликата между по-големия брой съобщени случаи с MDR-TB през 2007 г. в сравнение със следващите години.

Социално-демографска характеристика

Месторождение

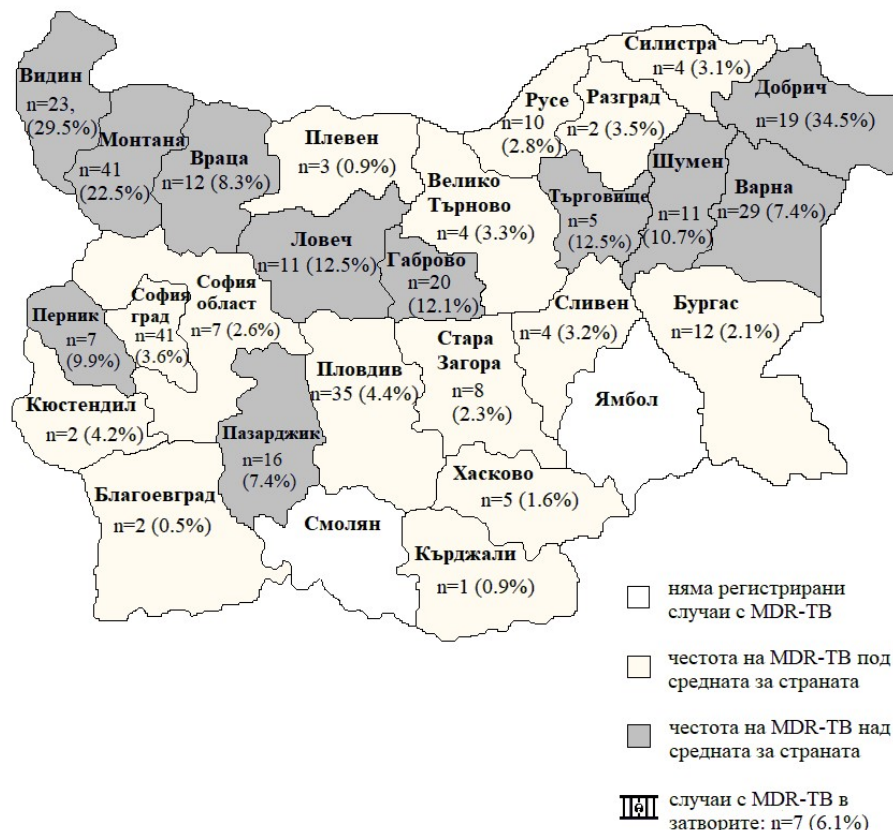
Всички регистрирани случаи с MDR-TB за периода са с българско гражданство. От тях 338 пациенти (99%) са с месторождение в България, а 3 (1%) са с двойно гражданство – 1 с месторождение в Грузия и 2 – в Молдова, страни с високо бреме на MDR-TB в Европейския регион на СЗО. Това съотношение е съпоставимо и при случаите с чувствителна туберкулоза – през 2016 г. само 4 пациенти (0.2% от 1 603 регистрирани) в България са били с чуждестранен произход.

За сравнение, 32.7% от регистрираните през 2016 г. в ЕС/ЕИО случаи с туберкулоза (n=37 909) са родени извън страната на регистрация, а 3% са с неизвестен

произход, т.е. повече от 1/3 са сред мигрантите и търсещите убежище. В България няма тенденция за увеличаване на тези пациенти.

Разпределение по местоживеене и по области в България

Фигура 1 показва разпределението на случаите с MDR-TB общо за периода 2007-2014 г. по области в страната и процентното им съотношение спрямо случаите с културелно потвърждение в съответната област.



Фигура 1. Регистрирани случаи с MDR-TB (n=341) за периода 2007-2014 г. по области в страната и честота спрямо случаите с културелно потвърждение, на които са проведени ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от I ред (n=6 821); средната честота спрямо броя на пациентите с културелно потвърждение и ТЛЧ е 5%.

Абсолютният брой на пациентите с MDR-TB е по-голям в областите на големите градове: София, Пловдив, Варна, Бургас, където е концентрирана по-голямата част от населението на страната и в които са съсредоточени представители на рисковите социални групи: ромска общност, лица със зависимости, мигранти и търсещи убежище, лица от маргинализирани общности. По-важно обаче е да се отбележи, че голяма част от пациентите са регистрирани в областите с по-висока от средната за страната заболяемост от туберкулоза: Монтана, Видин, Габрово, Добрич. За периода няма регистрирани пациенти с MDR-TB от областите Смолян и Ямбол.

Не само абсолютният брой на случаите с MDR-TB определя регионите с по-високо разпространение. За статистически цели, честотата на мултирезистентните форми се изчислява като процент от броя на лицата с положителни културелни изследвания, при които са проведени ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от първи ред. При изчисляването ѝ се регистрират регионите с по-високо разпространение спрямо средната за страната честота за горепосочения период (5%). Така се определят областите с висока честота на MDR-TB: Варна, Видин, Враца, Габрово, Добрич, Ловеч, Монтана, Пазарджик, Перник, Търговище, Шумен и случаите от местата за лишаване от свобода.

От пациентите с MDR-TB, регистрирани през периода, 246 (72.1%) живеят в градовете, а 95 (27.9%) – в селата. Това съотношение е съпоставимо със структурата на разпределението на населението по градове и села в Република България – по данни на НСИ за последните 3 години то е следното:

- през 2015 г. – 73.06/26.94%;
- през 2016 г. – 73.3/26.7%;
- през 2017 г. – 73.5/26.5%.

В Таблица 2 е представено разпределението на пациентите с MDR-TB по населено място (градове и села) и по области в страната.

Таблица 2. Разпределение на регистрираните пациенти с MDR-TB в България за периода 2007-2014 г. по населено място

Област	Населено място	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.
Благоевград	Град	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (50%)
	Село	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (50%)
	Общо	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Бургас	Град	4	2	0	1	2	1	0	1	11 (91.7%)
	Село	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
	Общо	5	2	0	1	2	1	0	1	12
Варна	Град	4	4	0	3	4	2	1	6	24 (82.8%)
	Село	1	1	1	0	1	0	1	0	5 (17.2%)
	Общо	5	5	1	3	5	2	2	6	29
Велико Търново	Град	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (25%)
	Село	2	0	1	0	0	0	0	0	3 (75%)
	Общо	2	1	1	0	0	0	0	0	4
Видин	Град	1	2	4	1	2	5	4	2	21 (91.3%)
	Село	0	0	0	1	0	1	0	0	2 (8.7%)
	Общо	1	2	4	2	2	6	4	2	23
Враца	Град	1	0	1	2	3	0	0	0	7 (58.3%)
	Село	0	0	1	2	0	1	0	1	5 (41.7%)
	Общо	1	0	2	4	3	1	0	1	12
Габрово	Град	4	1	3	2	1	1	2	0	14 (70%)
	Село	0	0	1	2	1	1	1	0	6 (30%)
	Общо	4	1	4	4	2	2	3	0	20
Добрич	Град	1	0	2	3	4	0	1	3	14 (73.7%)
	Село	2	0	0	0	0	2	0	1	5 (26.3%)
	Общо	3	0	2	3	4	2	1	4	19
Кърджали	Град	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (100%)
	Село	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Общо	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Кюстендил	Град	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (50%)
	Село	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (50%)

	Общо	0	0	0	1	1	0	0	0	2
Ловеч	Град	1	0	2	0	1	0	1	0	5 (45.5%)
	Село	0	0	1	2	0	2	0	1	6 (54.5%)
	Общо	1	0	3	2	1	2	1	1	11
Монтана	Град	4	4	3	2	1	1	2	1	18 (43.9%)
	Село	1	2	2	0	6	6	1	5	23 (56.1%)
	Общо	5	6	5	2	7	7	3	6	41
Пазарджик	Град	4	2	1	2	2	1	0	1	13 (81.2%)
	Село	1	0	1	1	0	0	0	0	3 (18.8%)
	Общо	5	2	2	3	2	1	0	1	16
Перник	Град	0	0	1	1	1	2	0	1	6 (85.7%)
	Село	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (14.3%)
	Общо	0	0	1	1	1	3	0	1	7
Плевен	Град	1	0	0	1	0	0	0	0	2 (66.7%)
	Село	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (33.3%)
	Общо	1	0	0	2	0	0	0	0	3
Пловдив	Град	11	1	4	3	0	5	1	2	27 (77.1%)
	Село	5	0	1	0	0	1	0	1	8 (22.9%)
	Общо	16	1	5	3	0	6	1	3	35
Разград	Град	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Село	0	0	0	0	2	0	0	0	2 (100%)
	Общо	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Русе	Град	4	1	1	1	1	2	0	0	10 (100%)
	Село	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Общо	4	1	1	1	1	2	0	0	10
Силистра	Град	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (50%)
	Село	1	0	0	1	0	0	0	0	2 (50%)
	Общо	2	1	0	1	0	0	0	0	4
Сливен	Град	0	0	0	0	1	1	1	1	4 (100%)
	Село	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Общо	0	0	0	0	1	1	1	1	4
София град	Град	9	5	6	8	6	0	0	4	38 (92.7%)
	Село	1	1	0	0	0	0	0	1	3 (7.3%)
	Общо	10	6	6	8	6	0	0	5	41
София област	Град	0	0	0	2	0	1	0	0	3 (42.9%)
	Село	1	0	0	1	1	0	1	0	4 (57.1%)
	Общо	1	0	0	3	1	1	1	0	7
Стара Загора	Град	1	0	3	0	0	0	0	0	4 (50%)
	Село	1	1	0	1	1	0	0	0	4 (50%)
	Общо	2	1	3	1	1	0	0	0	8
Търговище	Град	1	0	1	1	1	0	0	0	4 (80%)
	Село	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (20%)
	Общо	1	0	2	1	1	0	0	0	5
Хасково	Град	2	1	0	0	0	1	0	1	5 (100%)
	Село	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Общо	2	1	0	0	0	1	0	1	5
Шумен	Град	1	0	0	0	0	1	1	0	3 (27.3%)
	Село	3	0	1	3	0	0	1	0	8 (72.7%)
	Общо	4	0	1	3	0	1	2	0	11
Затвори	Град	0	0	0	1	2	3	1	0	7 (100%)
	Село	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Общо	0	0	0	1	2	3	1	0	7
Общо за страната	Град	56 (73.7%)	25 (83.3%)	32 (74.4%)	34 (68%)	33 (73.3%)	27 (64.3%)	16 (72.7%)	23 (69.7%)	246 (72.1%)
	Село	20 (26.3%)	5 (16.7%)	11 (25.6%)	16 (32%)	12 (26.7%)	15 (35.7%)	6 (27.3%)	10 (30.3%)	95 (27.9%)
	Общо	76	30	43	50	45	42	22	33	341 (100%)

В по-голямата част от административните области сред пациентите с MDR-TB преобладава градското население, което отразява тенденцията понастоящем в българското общество за концентриране на населението в големите населени места поради търсене на образование, работа и по-добри условия за живот, и свързаните с това пренаселеност и по-голяма възможност за разпространение на заболяването.

Преобладаване на селското население се регистрира в областите: Враца (41.7%), Благоевград (50%), Кюстендил (50%), Силистра (50%), Стара Загора (50%), Ловеч (54.5%), Монтана (56.1%), София област (57.1%), Шумен (72.7%), Велико Търново (75%). В тях традиционно се отчита ангажиране на населението със селскостопанска работа, животновъдство и свързаните с това дейности. Тази обратна зависимост може да се свърже и със затруднения в търсенето на специализирана медицинска помощ и в процеса на диагностициране, лечение и проследяване на случаите с туберкулоза и MDR-TB в селските региони, както и обхващането на контактните им. Разбира се, трябва да се отчита и малкият брой регистрирани пациенти в някои от областите, което води до проблеми в статистическото интерпретиране на горепосочените съотношения.

За сравнение, в проучване при 235 пациенти с MDR-TB и 54 пациенти с XDR-TB в Естония, започнали терапевтични режими за периода 2003-2005 г., Kliiman и Altraja (Eur Respir J, 2009) установяват, че един от предиктивните фактори за неблагоприятен изход при случаите с XDR-TB е свързан с местоживеене в градовете.

Възраст и пол

Възрастта на пациентите е към датата на диагностициране на мултирезистентността. Средната възраст за периода е 44.4 ± 15.571 години (интервал 1-97 години). Тя е по-ниска от средната възраст на всички новорегистрирани случаи с туберкулоза в страната:

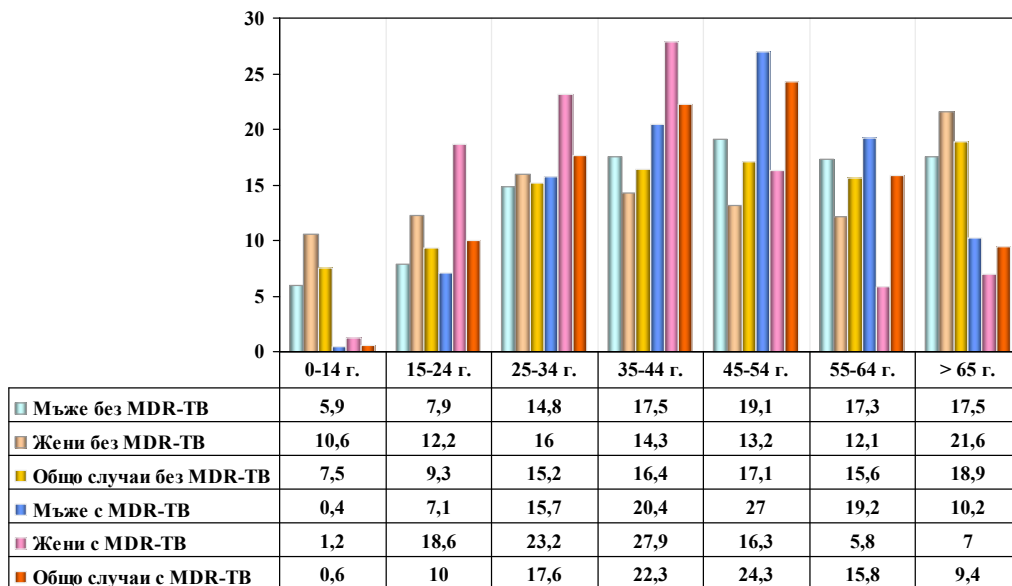
- през 2014 г. – 46.0 години;
- през 2015 г. – 45.8 години;
- през 2016 г. – 46.1 години.

Съотношението Мъже/Жени общо за периода 2007-2014 г. е 2.9/1. То е по-голямо от съотношението Мъже/Жени за всички новорегистрирани случаи и рецидиви на туберкулоза за страната, което през последните години е:

- през 2014 г. – 2.1/1;
- през 2015 г. – 1.9/1;
- през 2016 г. – 2.0/1.

Регистрирани са 255 мъже (74.8%) със средна възраст 46.31 ± 14.932 години, (интервал 1-97 години); и 86 жени (25.2%) със средна възраст 38.73 ± 16.128 години, (интервал 1-89 години). Двуйзвездковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че мъжете и жените се различават статистически значимо по отношение на възрастта ($P < 0.0001$), т.е. регистрираните жени с MDR-TB са в по-млада възраст от мъжете с тази форма на заболяването. Този факт може да се обясни с по-голямата заинтересованост от страна на жените по отношение на здравето им и по-ранното обръщане за медицинска помощ при здравословни нарушения, физиологичните особености на женския организъм, хормоналните нарушения и реакции при прогресиране на туберкулозното заболяване.

На *Фигура 2* са представени данните от разпределението на пациентите с MDR-TB, участващи в проучването, по пол и възрастови групи.



Фигура 2. Разпределение на случаите без наличие и с MDR-TB (в проценти спрямо съответната група пациенти) по пол и възрастови групи общо за периода 2007-2014 г.

От фигурата се вижда, че за изследвания период:

- при мъжете без MDR-TB най-засегната е възрастовата група от 45 до 54 години – 19.1% (n=2 522), следвана от възрастовата група над 65 години – 17.5% (n=2 305) и възрастовата група от 35 до 44 години – 17.5% (n=2 300);
- при жените без MDR-TB най-засегната е възрастовата група над 65 години – 21.6% (n=1 453), следвана от възрастовата група от 25 до 34 години – 16% (n=1 072) и възрастовата група от 35 до 44 години – 14.3% (n=959);
- общо при случаите без MDR-TB най-засегната е възрастовата група над 65 години – 18.9% (n=3 758), следвана от възрастовата група от 45 до 54 години – 17.1% (n=3411) и възрастовата група от 35 до 44 години – 16.4% (n=3 259);
- при мъжете с MDR-TB най-засегната е възрастовата група от 45 до 54 години – 27% (n=69), следвана от възрастовата група от 35 до 44 години – 20.4% (n=52) и възрастовата група от 55 до 64 години – 19.2% (n=49);
- при жените с MDR-TB най-засегната е възрастовата група от 35 до 44 години – 27.9% (n=24), следвана от възрастовата група от 25 до 34 години – 23.2% (n=20) и възрастовата група от 15 до 24 години – 18.6% (n=16);
- общо при случаите с MDR-TB най-засегната е възрастовата група от 45 до 54 години – 24.3% (n=83), следвана от възрастовата група от 35 до 44 години – 22.3% (n=76) и възрастовата група от 25 до 34 години – 17.6% (n=60);

Това означава, че при случаите с MDR-TB е налице засягане на по-младите възрастови групи, което може да се дължи на липса на здравна информираност за естеството на туберкулозното заболяване и последващо неспазване на терапевтичните режими при първично чувствителна туберкулоза в пълен обем с последващо развитие на хронични форми и лекарствена резистентност, или на първично заразяване с резистентни туберкулозни щамове от контакт с болен с M/XDR-TB.

В проучване на Law и сътр. (Int J Tuberc Lung Dis, 2008) установяват, че младата възраст е независим фактор за развитие на MDR-TB сред пациентите с предшестващо лечение. От друга страна, при 979 пациенти с MDR-TB, лекувани в

Латвия за периода 2000-2004 г., Leimane и сътр. (Eur Respir J, 2010) установяват с пропорционален анализ на рисковете, че неблагоприятният изход от лечението се свързва с пенсионна възраст и предишно лечение за MDR-TB при пациентите на възраст над 55 години.

Категории пациенти според наличието на предшестващо лечение

Новите случаи с MDR-TB за периода 2007-2014 г. са 132 (38.7% от всички пациенти с MDR-TB). Случаите с MDR-TB с предшестващо лечение за туберкулоза са 209 (61.3%), разпределени както следва:

- Рецидиви – 108 случаи (31.7%);
- Лечение след неуспех на Категория I – 37 случаи (10.8%);
- Лечение след прекъсване на Категория I – 35 случаи (10.3%);
- Неуспех от повторно лечение – 11 случаи (3.2%);
- Прекъсване на повторно лечение – 12 случаи (3.5%);
- Други на повторно лечение – 6 случаи (1.8%).

Таблица 3 представя разпределението на пациентите по години според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза.

Таблица 3. Разпределение на пациентите с MDR-TB по години и за периода 2007-2014 г. по пол и според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза.

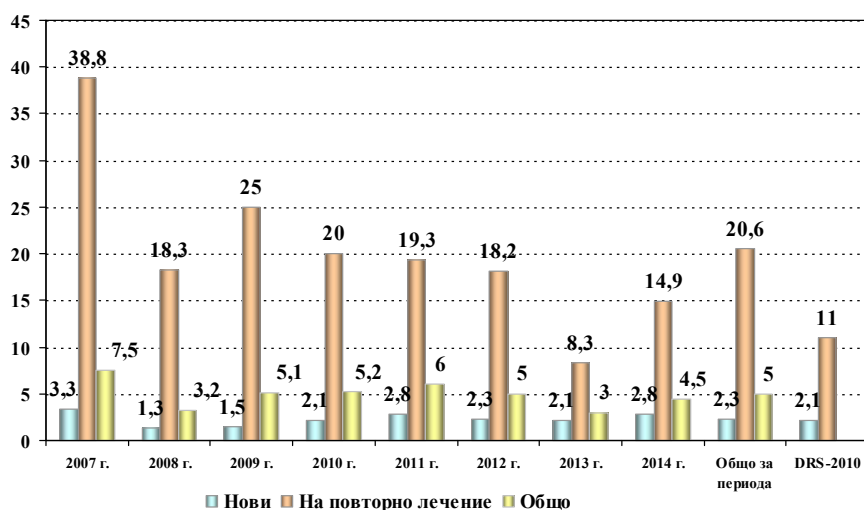
Тип случай с MDR-TB		Пол	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.	
Нови	Мъже		22	8	5	13	11	10	11	13	93 (27.3%)	
	Жени		7	3	6	4	6	6	2	5	39 (11.4%)	
	Общо		29	11	11	17	17	16	13	18	132 (38.7%)	
На повторно лечение	Рецидиви	Мъже	9	7	13	15	16	11	4	5	80 (23.5%)	
		Жени	4	5	3	1	5	5	1	4	28 (8.2%)	
		Общо	13	12	16	16	21	16	5	9	108 (31.7%)	
	Повторно лечение след неуспех	Мъже	13	1	2	6	2	6	0	0	0	30 (8.8%)
		Жени	5	0	1	1	0	0	0	0	0	7 (2%)
		Общо	18	1	3	7	2	6	0	0	0	37 (10.8%)
	Повторно лечение след прекъсване	Мъже	12	1	6	4	1	1	3	2	30 (8.8%)	
		Жени	2	0	2	1	0	0	0	0	0	5 (1.5%)
		Общо	14	1	8	5	1	1	3	2	35 (10.3%)	
	Неуспех от повторно лечение	Мъже	0	0	2	1	1	2	0	1	7 (2%)	
		Жени	1	1	0	1	0	0	1	0	0	4 (1.2%)
		Общо	1	1	2	2	1	2	1	1	1	11 (3.2%)
	Прекъсване на повторно лечение	Мъже	0	1	3	1	3	1	0	0	0	9 (2.6%)
		Жени	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3 (0.9%)
		Общо	0	2	3	2	2	1	0	0	0	12 (3.5%)
	Други	Мъже	1	1	0	0	0	0	0	0	3	5 (1.5%)
		Жени	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
		Общо	1	2	0	0	0	0	0	0	3	6 (1.8%)
	Общо случаи на повторно лечение	Мъже		36	11	26	27	23	21	7	11	162 (47.5%)
		Жени		11	8	6	6	5	5	2	4	47 (13.8%)
		Общо		47	19	32	33	28	26	9	15	209 (61.3%)
Общо случаи с MDR-TB	Мъже		58	19	31	40	34	31	18	24	255 (74.8%)	
	Жени		18	11	12	10	11	11	4	9	86 (25.2%)	
	Общо		76	30	43	50	45	42	22	33	341 (100%)	

Разпределението на пациентите по години според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза е представено в Таблица 4.

Таблица 4. Разпределение на пациентите с MDR-TB по години за периода 2007-2014 г. според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза и съотношение спрямо случаите с проведени ТЛЧ.

Тип пациенти		2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014	
Нови	С проведени ТЛЧ	886	837	717	803	599	700	625	638	5 805	
	От тях - с MDR-TB	29	11	11	17	17	16	13	18	132	
	% MDR-TB	3.3	1.3	1.5	2.1	2.8	2.3	2.1	2.8	2.3	
На повторно лечение	Рецидиви	С проведени ТЛЧ	62	68	83	86	85	88	68	63	603
		От тях - с MDR-TB	13	12	16	16	21	16	5	9	108
		% MDR-TB	21	17.6	19.3	18.6	24.7	18.2	7.4	14.3	17.9
	Лечение след прекъсване	С проведени ТЛЧ	31	18	33	40	31	22	19	17	211
		От тях - с MDR-TB	14	3	11	8	4	2	3	2	47
		% MDR-TB	45.2	16.7	33.3	20	12.9	9.1	15.8	11.8	22.3
	Лечение след неуспех на Категория I	С проведени ТЛЧ	20	6	6	27	15	17	8	12	111
		От тях - с MDR-TB	18	1	3	7	2	6	0	0	37
		% MDR-TB	90	16.7	50	25.9	13.3	35.3	0	0	33.3
	Лечение след неуспех на Категория II	С проведени ТЛЧ	2	4	6	11	14	12	11	4	64
		От тях - с MDR-TB	1	1	2	2	1	2	1	1	11
		% MDR-TB	50	25	33.3	18.2	7.1	16.7	9.1	25	17.2
	Други	С проведени ТЛЧ	6	8	0	1	0	4	3	5	27
		От тях - с MDR-TB	1	2	0	0	0	0	0	3	6
		% MDR-TB	16.7	25	неприл	0	неприл	0	0	60	22.2
Общо на повторно лечение	С проведени ТЛЧ	121	104	128	165	145	143	109	101	1016	
	От тях - с MDR-TB	47	19	32	33	28	26	9	15	209	
	% MDR-TB	38.8	18.3	25	20	19.3	18.2	8.3	14.9	20.6	
Общо всички случаи	С проведени ТЛЧ	1 007	941	845	968	744	843	734	739	6 821	
	От тях - с MDR-TB	76	30	43	50	45	42	22	33	341	
	% MDR-TB	7.5%	3.2%	5.1%	5.2%	6%	5%	3%	4.5%	5%	

На Фигура 3 е представено съотношението на случаите с MDR-TB (в проценти) според наличието или отсъствието на предшестващо лечение за туберкулоза.



Фигура 3. Съотношение на случаите с MDR-TB (в проценти) според наличието или отсъствието на предшестващо лечение за туберкулоза за периода 2007-2014 г. и сравнение с резултатите от Националното проучване DRS-2010.

Локализация на MDR-TB

Триста тридесет и шест пациенти с MDR-TB (98.5% от регистрираните) са с белодробна туберкулоза или комбинация от белодробна и извънбелодробна туберкулоза. Пет пациенти с MDR-TB (1.5%) са само с извънбелодробна форма на заболяването, разпределени както следва:

- жена на 72 години с туберкулоза на кожата, потвърдена културелно от изследване на раневи секрети;
- момиче на 1 г. с туберкулоза на вътрегръдните лимфни възли, потвърдена културелно от изследване на стомашни промивни води;
- момче на 1 г. с туберкулоза на вътрегръдните лимфни възли, потвърдена културелно от изследване на стомашни промивни води;
- мъж на 36 г., лишен от свобода, с плеврална локализация, потвърдена културелно от изследване на плеврален пунктат;
- мъж на 27 г., с плеврална локализация, потвърдена културелно от изследване на плеврален пунктат, и с анкилозиращ спондилоартрит.

Изследване за HIV

Двеста и петдесет пациенти (73.3%) са изследвани за HIV – от тях само 1 жена на 31 г., известна с HIV инфекция от 1998 г., е с установена MDR-TB през 2008 г. – пациентката не е проследена поради напускане на страната.

Тип резистентност

При 325 случаи (95.3% от всички регистрирани) материали са били изпратени за изследване и потвърждаване на резистентността от НРЛ по туберкулоза с ТЛЧ. При останалите 16 случаи (4.7%), които не са потвърдени от НРЛ по туберкулоза, MDR-TB е била установена през 2007 г., в началото на периода, с ТЛЧ по *нитрат-редуктазния метод* (известен в България като *метод на Калфин*).

От всички регистрирани пациенти с MDR-TB, 150 (44%) са с доказана *in vitro* резистентност допълнително към стрептомицин и етамбутол, 95 (27.9%) са само с резистентност към изониазид и рифампицин, а останалите са и с резистентност към етамбутол (44 случаи; 12,9%) или към стрептомицин (52 случаи; 15.2%).

В Таблица 5 е представено разпределението според типа на резистентността.

Таблица 5. Разпределение на пациентите с MDR-TB (n=341) според типа на резистентността към противотуберкулозните лекарствени продукти от първи ред и според наличието на потвърждение от НРЛ по туберкулоза

Тип резистентност	Потвърдени в НРЛ по туберкулоза		Непотвърдени от НРЛ по туберкулоза		Общо	
	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
HR	88	25.8%	5	1.5%	93	27.3%
HR + ТЛЧ към Е и S не е проведено	2	0.6%	0	0	2	0.6%
HRE	43	12.6%	1	0.3%	44	12.9%
HRS	49	14.4%	3	0.9%	52	15.2%
HRES	143	41.9%	7	2%	150	44%
Общо	325	95.3%	16	4.7%	341	100%

При 264 случая с MDR-TB (77.4%) в НРЛ по туберкулоза са проведени ТЛЧ към лекарства от втори ред:

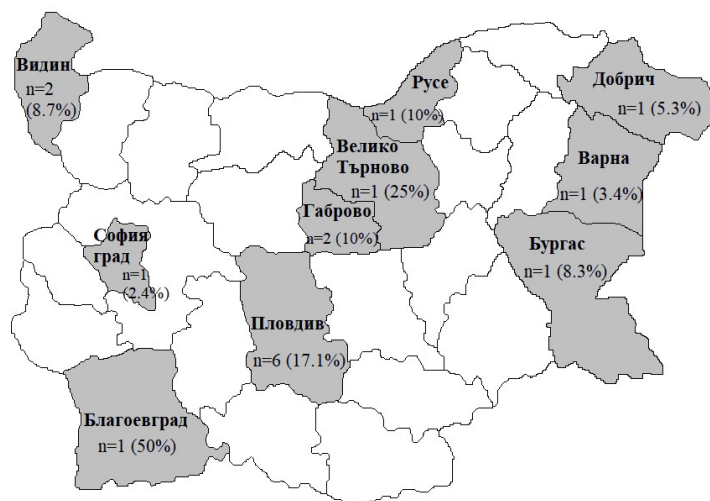
- 218 случая са с чувствителност към офлоксацин (Ofx), амикацин (Am), канамицин (Km) и капреомицин (Cm);
- 24 случая са с резистентност само към Ofx;
- 3 случая са с резистентност към трите инжекционни препарата;
- **17 случая (6.4% от изследваните с ТЛЧ към втори ред лекарства) са с XDR-TB (11 мъже и 6 жени): 5 новооткрити, 3 рецидиви, 4 след неуспех на Категория I, 3 след неуспех на Категория II, 3 след прекъсване, 1 друг на повторно лечение.**

Разпределението на пациентите според резултатите от ТЛЧ към лекарствените продукти от втори ред е представено в Таблица 6.

Таблица 6. Разпределение на пациентите с MDR-TB, изследвани в НРЛ по туберкулоза с ТЛЧ към лекарствени продукти от втори ред (n=264), според типа на резистентността

Резултати от ТЛЧ към 2-ри ред противотуберкулозни лекарствени продукти				Брой	Процент	Тип резистентност
Офлоксацин (Ofx)	Амикацин (Am)	Канамицин (Km)	Капреомицин (Cm)			
Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	218	82.6%	MDR-TB без XDR-TB (82.6%)
Чувствителен (S)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	5	1.9%	
Резистентен (R)	Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	24	9.1%	Pre-XDR-TB (11%)
Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	Чувствителен (S)	1	0.3%	
Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	16	6.1%	XDR-TB (6.4%)
Общо изследвани				264	100%	

На Фигура 4 са представени случаите с XDR-TB, разпределени по области в страната.



Фигура 4. Разпределение на случаите с XDR-TB (n=17) по области в страната – брой (процентно съотношение спрямо регистрираните случаи с MDR-TB в областта), потвърдени от НРЛ по туберкулоза за периода 2007-2014 г. Средното процентно съотношение на случаите с XDR-TB в България за периода е 6.4%.

Отново прави впечатление, че случаите с XDR-TB са представени предимно в по-гъсто населените области: Пловдив, София град, Варна, Бургас; в областите с по-висока от средната за страната заболяемост: Благоевград, Велико Търново, Видин, Габрово; но и в области с по-ниска заболяемост: Добрич, Русе.

Четири пациенти с XDR-TB (23.5% от регистрираните) са новооткрити, без известен контакт със случай с активна туберкулоза – 3 мъже и 1 жена, която е родена и живяла в Молдова, страна с високо бреме на MDR-TB.

Относителният дял на случаите с XDR-TB спрямо тестваните с ТЛЧ към лекарства от 2-ри ред пациенти с MDR-TB (6.4%) за разглеждания период е по-малък от регистрирания в световен мащаб – 8.5% през 2017 г., и двойно по-нисък от този за Европейския регион на СЗО – 13.1% през 2016 г. Независимо от това данните налагат прилагане на необходимите мерки за инфекциозен контрол, незабавно лечение на случаите и активно обхващане на контактните на тези пациенти, тъй като терапевтичните възможности са значително ограничени, особено при хроничните случаи на повторно лечение след неуспех.

Лечение на пациентите с MDR-TB

При 195 пациенти с MDR-TB (57.2% от всички регистрирани) за периода 2009-2014 г. е започнато лечение с лекарствени продукти от втори ред, с лечебни режими в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики. Останалите 146 пациенти (42.8% от всички регистрирани) са провеждали непълноценно лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред, флуорохинолони и инжекционни медикаменти, които не съответстват на изискванията за изработване на терапевтичните режими за резистентна туберкулоза, основно за периода 2007-2009 г. до доставянето на лекарствата по механизма на GLC.

Характеристиката на двете групи случаи с MDR-TB – нелекувани и лекувани в съответствие с международните стандарти пациенти, е представена в Таблица 7.

Таблица 7. Сравнителна характеристика на нелекуваните (n=146) и лекуваните в съответствие с международните стандарти случаи с MDR-TB (n=195), регистрирани за периода 2007-2014 г.

Променлива		Нелекувани (n=146)		Лекувани (n=195)		Общо случаи с MDR-TB (n=341)	
		Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
Пол	Мъже	110	75.3%	145	74.4%	255	74.8%
	Жени	36	24.7%	50	25.6%	86	25.2%
Населено място	Град	105	71.9%	141	72.3%	246	72.1%
	Село	41	28.1%	54	27.7%	95	27.9%
Категория болен	Новооткрит	56	38.4%	76	39.0%	132	38,7%
	Рецидив	42	28.8%	66	33.8%	108	31,7%
	Повторно лечение след неуспех	18	12.3%	19	9.7%	37	10,9%
	Повторно лечение след прекъсване	16	11.0%	19	9.7%	35	10,3%
	Неуспех от повторно лечение	4	2.7%	7	3.6%	11	3,2%
	Прекъсване на повторно лечение	7	4.8%	5	2.6%	12	3,5%
	Други	3	2.1%	3	1.5%	6	1,8%

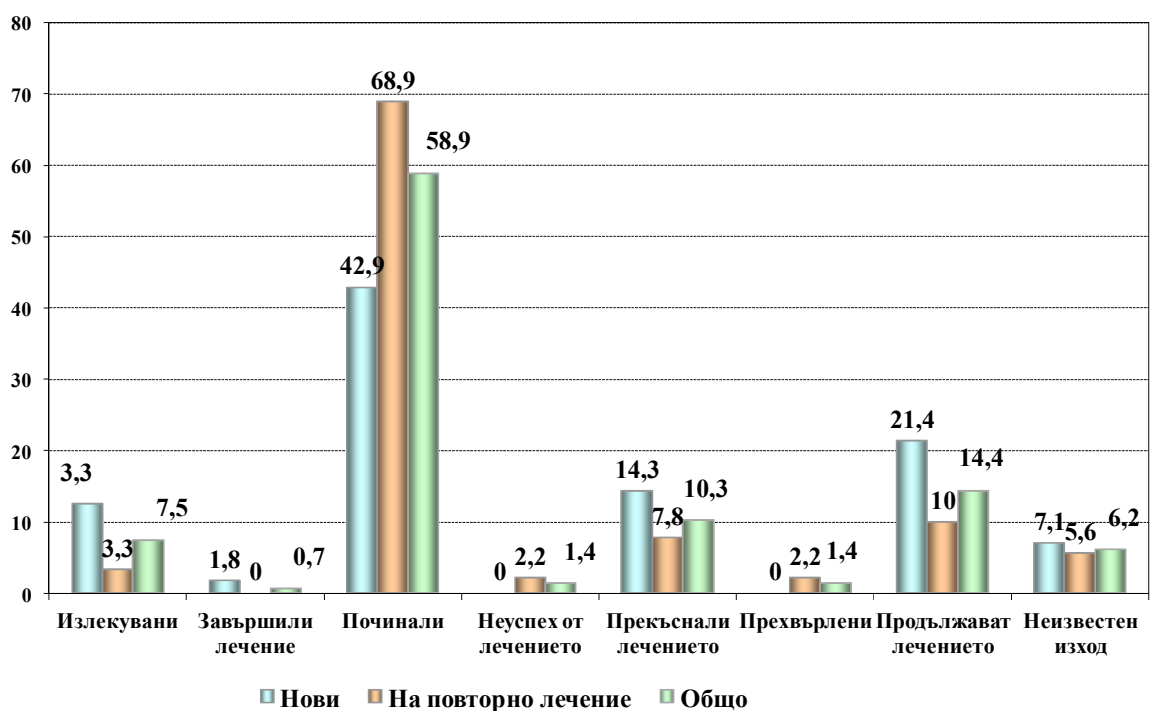
Белодробна локализация	Само белодробна	137	93.8%	186	95.4%	323	94.7%
	Белодробна и плеврална	5	3.4%	4	2.1%	9	2.6%
	Белодробна и на вътрегръдни лимфни възли	0	0	1	0.5%	1	0.3%
	Белодробна и стомашно-чревна	2	1.3%	0	0	2	0.6%
	Белодробна и друга локализация	0	0	1	0.5%	1	0.3%
	Общо белодробна локализация	144	98.6%	192	98.5%	336	98.5%
Извън-белодробна локализация	Плеврална	1	0.7%	1	0.5%	2	0.6%
	Вътрегръдни лимфни възли	1	0.7%	1	0.5%	2	0.6%
	Кожна	0	0	1	0.5%	1	0.3%
	Общо извънбелодробна локализация	2	1.4%	3	1.5%	5	1.5%
Потвърждение от НРЛ по туберкулоза	Не	16	11%	0	0	16	4.7%
	Да	130	89%	195	100%	325	95.3%
Тип резистентност към противотуберкулозните лекарства от първи ред	HR	41	28.1%	52	26.7%	93	27.3%
	HR + ТЛЧ към Е и S не е проведено	2	1.3%	0	0	2	0.6%
	HRE	17	11.6%	27	13.8%	44	12.9%
	HRS	26	17.8%	26	13.3%	52	15.2%
	HRES	60	41.1%	90	46.2%	150	44%
Тип резистентност към противотуберкулозните лекарства от първи ред	ТЛЧ не е проведено	71	48.6%	6	3.1%	77	22.6%
	MDR-TB без XDR-TB	65	44.5%	153	78.5%	218	63.9%
	Pre-XDR-TB	8	5.5%	21	10.8%	29	8.5%
	XDR-TB	2	1.4%	15	7.7%	17	5%
Изследване за HIV	Проведено – HIV (-) отр.	55	37.7%	194	99.5%	249	73%
	Проведено – HIV (+) пол.	1	0.7%	0	0	1	0.3%
	Не е проведено	87	59.6%	1	0.5%	88	25.8%
	Неизвестно	3	2%	0	0	3	8.8%
Хистологично изследване	Да	3	2.1%	3	1.5%	6	1.8%
	Не	143	97.9%	192	98.5%	335	98.2%
Контакт с болен от туберкулоза	Да	4	2.7%	46	23.6%	50	14.7%
	Не	142	97.3%	149	76.4%	291	85.3%

Средната възраст на нелекуваните пациенти с MDR-TB (n=146) е 48.18 ± 16.379 години, като варира между 1 и 97 години. Средната възраст на лекуваните пациенти с MDR-TB (n=195) е 41.57 ± 14.338 години, като варира между 1 и 89 години. Прилагането на Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) показва, че има статистически значима разлика между средните стойности на възрастта в двете групи случаи с MDR-TB ($P < 0.0001$), т.е. лекуваните пациенти с MDR-TB са в по-млада възраст от тези, които не са провели адекватна терапия. Това означава, че при по-младите пациенти може да се разчита на благоприятен изход от лечението при навременно диагностициране на резистентните форми на туберкулоза.

В Таблица 8 и Фигура 5 е представен изходът от лечението на нелекуваните пациенти с MDR-TB.

Таблица 8. Изход от лечението при нелекуваните случаи с MDR-TB (n=146), съобщен 12 месеца след началото на терапевтичния курс.

Изход от лечението след 12 месеца		Новооткрити (n=56)		На повторно лечение (n=90)		Общо (n=146)	
		Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
Благоприятен изход	Излекувани	7	12.5%	3	3.3%	10	7.5%
	Завършили лечението	1	1.8%	0	0	1	0.7%
	Общо успех от лечението	8	14.3%	3	3.3%	11	8.2%
Неблагоприятен изход	Починали	24	42.9%	62	68.9%	86	58.9%
	Неуспех от лечението	0	0	2	2.2%	2	1.4%
	Прекъснали лечението	8	14.3%	7	7.8%	15	10.3%
	Прехвърлени	0	0	2	2.2%	2	1.4%
	Продължават лечението	12	21.4%	9	10%	21	14.4%
	Неизвестен изход	4	7.1%	5	5.6%	9	6.2%
	Общо неблагоприятен изход	48	85.7%	87	96.7%	135	92.7%



Фигура 5. Изход от лечението (в проценти) при нелекуваните случаи с MDR-TB (n=146), съобщен 12 месеца след началото на терапевтичния курс.

Изходът от лечението на случаите с MDR-TB, които не са започнали адекватно лечение в съответствие с международните стандарти и препоръки, не е обект на настоящия дисертационен труд, тъй като при тях не е проведен правилен терапевтичен курс и не може да се постигне излекуването им, предотвратяването на смъртен изход от туберкулоза или нейните късни последици, предотвратяването на рецидив от заболяването, намаляването разпространението му към околните и справянето с лекарствената резистентност. Изходът при тези случаи е еднакъв с този при нелекуваните пациенти – с високо ниво на смъртност и неблагоприятни резултати.

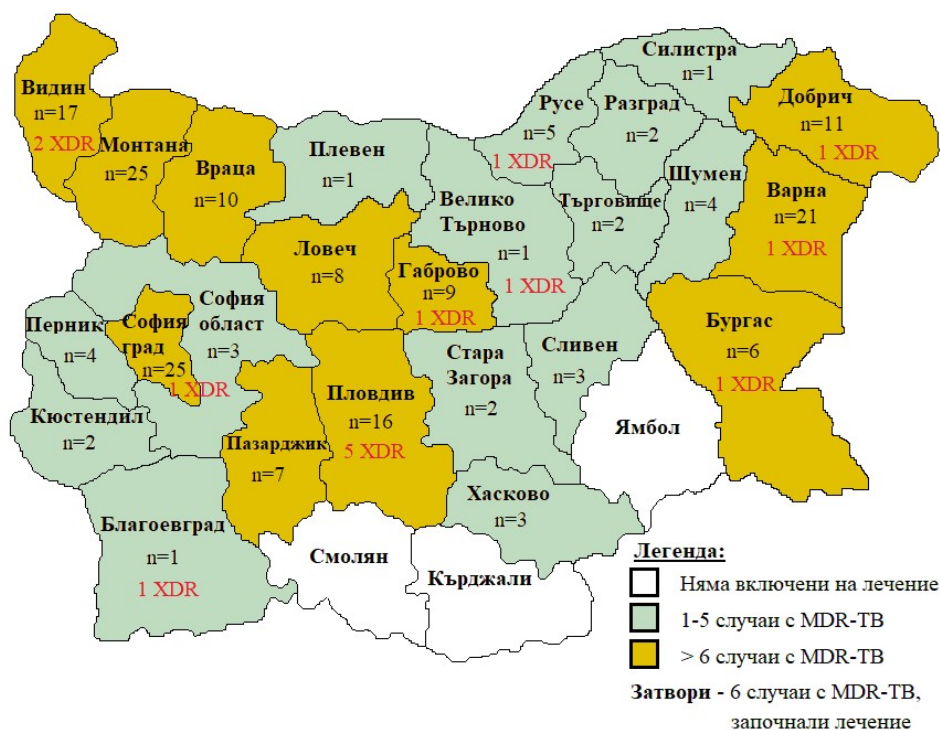
Лекувани пациенти с MDR-TB

От медицинската документация, налична в Сектора за лечение на MDR-TB и Микробиологична лаборатория при СБАЛББ-Габрово, и от регистрите на НРЛ по туберкулоза към НЦЗПБ, за пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики, е събрана информацията относно основните им демографски показатели, периода от диагностицирането на MDR-TB до началото на лечението, съпътстващите заболявания, продължителността на интензивната фаза и на целия курс на лечение, усложненията на основното заболяване и страничните лекарствени реакции от приложените терапевтични режими.

Пациентите, започнали лечение за MDR-TB (n=195) с лекарствени продукти от втори ред по механизма на GLC за периода 2009-2014 г., са разделени на 4 групи по реда на доставките на медикаментите:

- първа кохорта от 50 пациенти – за периода 2009-2010 г.;
- втора кохорта от 55 пациенти – през 2011 г.;
- трета кохорта от 60 пациенти – за периода 2012-2013 г.;
- 30 пациенти като част от четвъртата кохорта от 70 пациенти – през 2014 г.

На *Фигура 6* е представено разпределението на пациентите, започнали лечение, по области в страната.



Фигура 6. Разпределение на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), по области в България. С червен цвят е отбелязан броят на пациентите с XDR-TB (n=15), регистрирани в съответната област.

От всички пациенти с MDR-TB, започнали лечение, 193 (99%) са родени в България български граждани, а 2 са с двойно гражданство – българско и в Молдова, където са родени, страна с високо бреме на MDR-TB в Европа. Пациентите са от цялата страна, но най-голям е броят им от големите градове в България: София, Варна, Пловдив, Бургас, и от областите в Северозападна, Централна и Североизточна България с по-висока от средната заболеваемост за страната: Монтана, Видин, Добрич, Враца, Габрово, Ловеч, Пазарджик. В местата за лишаване от свобода започналите лечение за MDR-TB са 6 (3.1%) – лечението им е проведено в Отделение по белодробни болести при СБАЛЛС – Затвор Ловеч.

Рискови фактори при лекуваните пациенти с MDR-TB

Много от случаите, започнали лечение, принадлежат към социални групи с повишен риск за развитие на туберкулоза, което води до компрометиране на лечението. Социалните рискови фактори са представени в Таблица 9.

Таблица 9. Наличие на социални рискови фактори при пациентите с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Рисков фактор	Брой пациенти	Процент
Бездомник	2	1%
Хроничен етилизъм	23	11.8%
Затворник/Бивш затворник	9	4.6%
Венозен наркоман/На субституираща терапия с Метадон	4	2.1%
Роден в страна с високо разпространение на MDR-TB	2	1%

При някои от пациентите има наличие на комбинация от няколко рискови фактора, които усложняват хода на заболяването и могат да доведат до прекъсване на продължителния терапевтичен режим (до 24 месеца).

Придружаващи заболявания при лекуваните пациенти с MDR-TB

Придружаващите заболявания при лекуваните случаи с MDR-TB са представени в Таблица 10.

Таблица 10. Наличие на придружаващи заболявания при пациентите с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Придружаващо заболяване	Брой пациенти	Процент
ХОББ / Хроничен бронхит / Бронхиална астма	23	11.8%
Захарен диабет - ИЗТ	12	6.2%
Захарен диабет - НИЗТ	9	4.6%
Артериална хипертония	20	10.3%
Исхемична болест на сърцето (ИБС)	13	6.7%

Мозъчен инсулт	5	2.6%
Карцином / Тумор	4	2.1%
Психиатрично заболяване / Депресия / Тревожност	19	9.7%
Епилепсия	2	1.0%
Заболяване на стомашно-чревния тракт (СЧТ)	30	15.4%
Урогенитално заболяване	4	2.1%
Системно заболяване	6	3.1%
Алергия / Екзема	4	2.1%
Анемия	4	2.1%
Сифилис	2	1.0%

Бацилоотделяне в началото на терапевтичния режим при лекуваните пациенти с MDR-TB

При пациентите, започнали лечение за MDR-TB, е налична информация за бацилоотделянето (микроскопски и културелно потвърдено) в началото на терапевтичния курс. Данните са представени в *Таблица 11*.

Таблица 11. Микроскопско и културелно бацилоотделяне при пациентите с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Вид на бацилоотделянето	Брой пациенти	Процент
Положително микроскопско и културелно изследване в началото на лечението	105	53.8%
Отрицателно микроскопско и положително културелно изследване в началото на лечението	31	15.9%
Отрицателно микроскопско и културелно изследване в началото на лечението (липса на бацилоотделяне)	59	30.3%

В проучването на Kliiman и Altraja (Eur Respir J, 2009) един от рисковите фактори за неблагоприятен изход от лечението на MDR-TB е наличието на положително микроскопско изследване в началото на лечението. Положителното микроскопско изследване е един от предиктивните фактори за неблагоприятен изход при XDR-TB.

Рентгенови образи при лекуваните пациенти с MDR-TB

Пациентите, започнали лечение, са с различно ангажиране на белите дробове и на торакалните структури, което се визуализира на рентгенографиите на гръден кош, проведени в началото на терапевтичния курс.

В *Таблица 12* са представени рентгенографските промени и ангажираните белодробни дялове при пациентите с MDR-TB, започнали лечение.

Таблица 12. Рентгенографски промени и брой ангажирани белодробни дялове при пациентите с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Рентгенографски промени	Брой пациенти	Процент
Ангажиране на 1 белодробен дял	21	10.8%
Ангажиране на 2 белодробни дяла	29	14.9%
Ангажиране на 2 белодробни дяла + плеврален излив	1	0.5%
Ангажиране на 3 белодробни дяла	49	25.1%
Ангажиране на 4 белодробни дяла	40	20.5%
Ангажиране на 5 белодробни дяла	51	26.2%
Ангажиране на 5 белодробни дяла + плеврален излив	1	0.5%
Плеврален излив	1	0.5%
Ангажиране на вътрегърдни лимфни възли	1	0.5%
Липса на рентгенографски промени в гърдния кош	1	0.5%
Общо	195	100%

От представените данни се вижда, че повечето пациенти с MDR-TB са с ангажиране на голям брой белодробни дялове – 5 дяла (26.7%), 4 дяла (20.5%) и 3 дяла (25.1%), което демонстрира, че са с напреднали форми на заболяването.

Подобен е резултатът от проучването на Leimane и сътр. (Eur Respir J, 2010) с използване на пропорционален анализ на рисковете при 979 пациенти с MDR-TB, лекувани в Латвия за периода 2000-2004 г., който свързва неблагоприятния изход от лечението с двустранни кавитации на рентгенография.

Усложнения в хода на лечението за MDR-TB

Някои от пациентите, започнали лечение за MDR-TB, са с различни усложнения на заболяването, които са представени в *Таблица 13*.

Таблица 13. Усложнения на туберкулозното заболяване при пациентите с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Вид усложнение	Брой пациенти	Процент
Кахексия	6	3.1%
Кръвохрачене	11	5.6%
Пневмоторакс	7	3.6%
Анемия	10	5.1%
Дихателна недостатъчност	9	4.6%
Емпием	3	1.5%

Връзката на усложненията на заболяването с неблагоприятния изход от лечението е представена в частта на дисертационния труд, касаеща изхода от лечението.

Период от потвърждаване на резистентността до началото на лечението за MDR-TB

Средният период от потвърждаването на MDR-TB от НРЛ по туберкулоза до стартирането на лечението е 189.4 (6.3 месеца) \pm 310.969 дни, като варира между 0 и 2 235 дни (74.5 месеца). Забавянето на лечението след потвърждаването на резистентността се отнася основно за пациентите от първата кохорта от 50 пациенти, започнали терапия през 2009-2010 г. Те са с голяма продължителност на туберкулозното заболяване, получавали са противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими.

Терапевтични режими за MDR-TB и XDR-TB

Пациентите са получавали средно 6 медикаменти от всички групи противотуберкулозни лекарствени продукти:

- Етамбутол (E) – при пациентите с чувствителност към него – обичайно за целия период на лечението;
 - Пиразинамид (Z) – обичайно за целия период на лечението;
 - Инжекционен лекарствен продукт – Амикацин (Am), или Канамицин (Km), или Капреомицин (Cm) по време на интензивната фаза на лечението, обичайно в стационарна обстановка в Сектора по MDR-TB при СБАЛББ – Габрово ЕООД;
 - Левофлоксацин (Lfx);
 - Протионамид (Pto);
 - ПАСК (PAS);
 - Циклозерин (Cs),
- в дозировки съобразно телесното им тегло.

Лечението на пациентите обичайно е стартирало със стандартизирани терапевтични режими, които в последствие са индивидуализирани след получаване на резултатите от ТЛЧ към лекарствата от 2-ри ред от НРЛ по туберкулоза. Първоначалните режими обичайно са включвали **Km (Cm, Am)-Lfx-Eto-PAS-Cs-Z \pm E** (при липса на резистентност към лекарствения продукт).

Bastos и сътр. (Eur Respir J, 2017) в мета-анализ на 74 проучвания с общо 17 494 участници отчитат статистически значимо по-добър изход от лечението при пациентите с MDR-TB, получаващи индивидуализирани лечебни режими, от тези със стандартизирани режими (64% срещу 52%, $p < 0.001$).

В мета-анализа на Menzies и сътр. (Lancet, 2018) с обработване на индивидуални данни на 12 030 пациенти с MDR-TB от 25 страни, оптималният брой лекарства в интензивната фаза са 5, а по време на продължителната фаза – 4.

При случаите с XDR-TB ($n=15$) в нашата кохорта, към терапевтичните режими на 5 от тях (33.3%) е включен Моксифлоксацин (Mfx), заменящ Левофлоксацин (Lfx) при диагностициране на екстензивната резистентност; при 4 пациенти (26.7%) е включен Линезолид (Lzd), при 6 (40%) – Амоксицилин/Клавуланова киселина (Amx/Clv), и при 1 пациент (6.7%) – високи дози Изониазид (H). Тези пациенти са получавали комбинации от горепосочените медикаменти, в допълнение към останалите противотуберкулозни лекарствени продукти:

- 1 пациент – с добавяне на Mfx вместо Lfx и включване на Lzd, Amx/Clv и високи дози H;

- 3 пациенти – с добавяне на Mfx вместо Lfx и включване на Lzd и Amx/Clv;
- 1 пациент – с добавяне на Mfx вместо Lfx и включване на Amx/Clv;
- 1 пациент – с включване само на Amx/Clv.

При 1 пациент – мъж на 29 г., рецидив, известен с белодробна туберкулоза от 2005 г., с резистентност към HRES, резистентност към Ofx, чувствителност към инжекционните препарати (Pre-XDR-TB) и с алергия към противотуберкулозните лекарствени продукти от 1-ви ред, към терапията са включени Mfx вместо Lfx, и Lzd.

Общият брой лекарствени продукти в терапевтичните режими за XDR-TB и Pre-XDR-TB обичайно е включвал 7 лекарствени продукти.

Резултатите от мета-анализ на Menzies и сътр. (Eur Respir J, 2013), използващ индивидуални данни на пациентите с MDR-TB, върху ефекта на резистентността към хинолони и/или инжекционни препарати върху изхода от лечението на MDR-TB, показват, че максимален ефект от лечението на случаите с XDR-TB се постига, когато интензивната фаза продължава 6.6-9 месеца, а общият терапевтичен курс – 20.1-25 месеца; или ако при еднаква продължителност на лечението като при пациентите с MDR-TB в терапевтичните режими се включат повече на брой лекарства.

Хирургическо лечение (резекция) в наблюдаваната от нас кохорта е приложено при 2 пациенти с XDR-TB (жена на 36 г. и жена на 25 г.) – регистрирани като излекувани. Лечението с лекарства от 2-ри ред е продължило 18 месеца след операцията при първата и 12 месеца след операцията – при втората пациентка.

Нежелани лекарствени реакции

Само 1/3 от пациентите с MDR-TB (n=65; 33.3%) са без странични ефекти в хода на лечението. При останалите 130 пациенти (66.7% от провелят лечение) са регистрирани лекарствени реакции, които се свързват с употребата на противотуберкулозните лекарствени продукти. Те са представени в *Таблица 14*.

Таблица 14. Лекарствени реакции към противотуберкулозните лекарствени продукти, регистрирани при случаите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Тип лекарствени реакции	Брой пациенти	Процент
Кожни	21	10.8%
Горнодиспептични	80	41.0%
Диарични	42	21.5%
Ставно-болкови	57	29.2%
Увреда на слуха	15	7.7%
Неврологични	8	4.1%
Токсичен хепатит	7	3.6%
Психотични	31	15.9%
Хипокалиемия	2	1.0%
Хипотиреоидизъм	3	1.5%

Сумата от броя пациенти с лекарствени реакции е по-голяма от 130, тъй като болшинството от тях са с комбинации от повече от 2 типа лекарствени реакции.

При болшинството от пациентите са включвани симптоматични медикаменти за овладяване на страничните лекарствени реакции (най-често при кожните, горнодиспептичните, диаричните, ставно-болковите, реакциите с хипокалиемия и хипотиреозидизъм) или се е наложило временно спиране на лечението със съответния противотуберкулозен лекарствен продукт до нормализиране на хематологичните показатели и овладяване на неблагоприятните ефекти на терапията, особено при проявите на токсичен хепатит. При случаите с увреда на слуха са намалени дозировките на инжекционните лекарствени продукти. Само при 2 пациенти с изразена нервносензорна увреда на слуховия нерв, установена с аудиометрия, при нормална слухова проводимост в началото на лечението, се е наложило спиране на инжекционния препарат. Няма починали пациенти в следствие на нежелани лекарствени реакции.

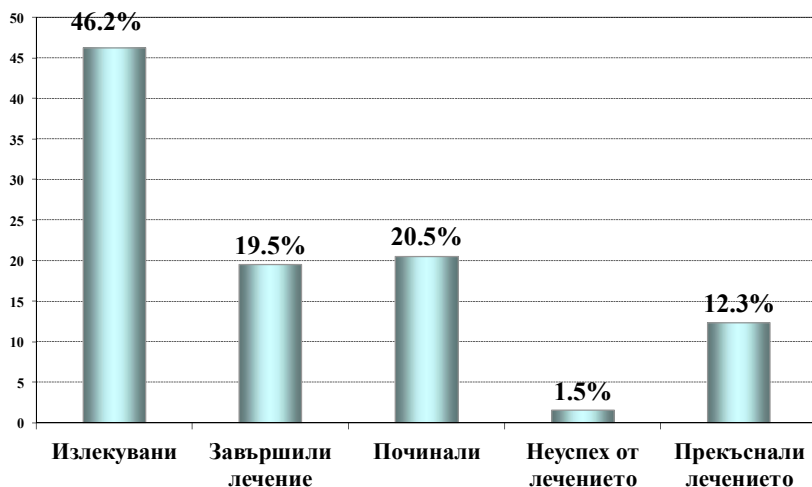
В мета-анализа на Bastos и сътр. (Eur Respir J, 2017) страничните лекарствени реакции варират от 0.5%, свързани с приема на етамбутол (E), до 12.2% - с PAS.

В анализ на изхода от лечението на 43 пациенти с MDR-TB в Иран за периода 2002-2006 г., Masjedi и сътр. (Int J Tuberc Lung Dis, 2008) установяват, че смъртността е по-висока при пациентите, при които се е наложила промяна в терапевтичния режим поради странични лекарствени реакции.

Изход от лечението на лекуваните пациенти с MDR-TB и XDR-TB

След 24 месеца от началото на лечението при случаите с MDR-TB, обхванати от настоящото проучване (n=195), 90 пациенти (46.2%) са излекувани, 38 (19.5%) са завършили лечението, т.е. 128 (65.7%) са с успех от лечението, 40 (20.5%) са починали, 3 (1.5%) са с неуспех и 24 (12.3%) са прекъснали лечението. При почти всички смъртни случаи – 38 от общо 40 починали, като основна причина за смъртта е посочена туберкулоза.

На *Фигура 7* е представен изходът от лечението на всички пациенти с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г.



Фигура 7. Изход от лечението (в проценти) след 24 месеца на пациентите с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2014 г.

Успехът от лечението на изследваната кохорта в проучването (65.7%) е по-голям от съобщения в мета-анализа на Ahiya и сътр. (PLOS Medicine, 2012) с включване на 9 153 пациенти с MDR-TB (54%); съпоставим с цитирания в мета-анализа на Johnston и сътр. (PLOS ONE, 2009) – 62%, с включване на 4 959 пациенти с MDR-TB, но с изключване на случаите с XDR-TB;

Нашите данни са съпоставими с резултатите в мета-анализа на Orenstein и сътр. (Lancet Infect Dis., 2009), където успехът от лечението е 64% за пациентите, получаващи индивидуализирани лечебни режими, и 54% за получаващите стандартизирани режими, но не са включени XDR-TB кохорти.

Подобни са резултатите в проучването на Masjedi и сътр. (Int J Tuberc Lung Dis, 2008) при 43 пациенти с MDR-TB в Иран за периода 2002-2006 г. – успех от лечението при 67.5%, смъртност в 18.6% и неуспех – при 14% от започналите терапия.

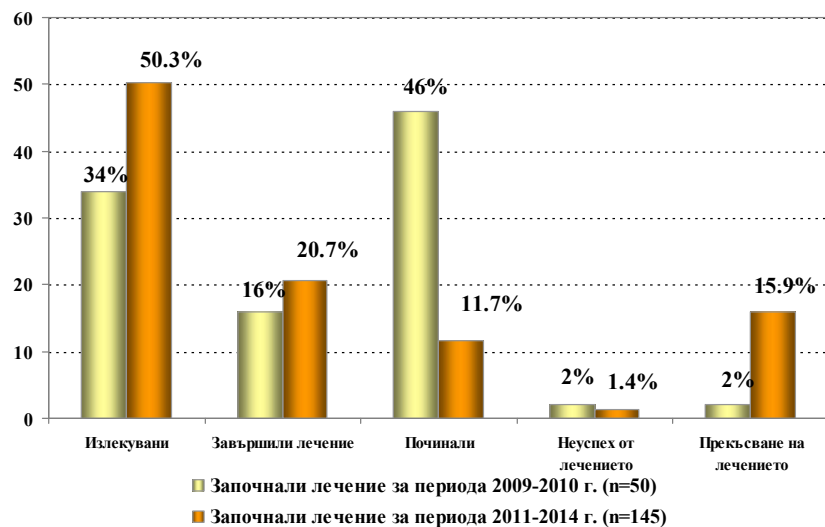
При 979 пациенти с MDR-TB, лекувани в Латвия за периода 2000-2004 г., Leimane и сътр. (Eur Respir J, 2010) съобщават успех от лечението при 69.3% от случаите, смъртен изход при 5.7%, прекъснали лечението – при 14.5%, и неуспех от лечението – при 10.3%.

Bastos и сътр. (Eur Respir J, 2017) в мета-анализ на 74 проучвания с общо 16 497 участници с потвърдена белодробна MDR-TB също установяват 60% успех от лечението.

В мета-анализа на Menzies и сътр. (Lancet, 2018) с обработване на индивидуални данни на 12 030 пациенти с MDR-TB от 25 страни, включващ резултати и от България, се съобщава за 61% успех от лечението, 8% с неуспех или рецидив на заболяването, и 14% смъртен изход.

За целта на дисертационния труд е необходимо лекуваните пациенти да се разделят на допълнителни подгрупи, за да се анализират факторите, допринасящи за благоприятен и неблагоприятен изход от лечението.

Първото разделяне е на две подгрупи – пациентите, започнали лечение за периода 2009-2010 г., и пациентите, започнали лечение за периода 2011-2014 г. На Фигура 8 е представен изходът от лечението на тези подгрупи.



Фигура 8. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB (n=50), започнали лечение за периода 2009-2010 г., и на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2011-2014 г.

Пациентите с MDR-TB, започнали лечение през 2009-2010 г., са с дългогодишно заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими. При тях продължителният характер на заболяването и дългият период между диагностицирането на мултирезистентността и започването на лечение в пълен обем (повече от 2-3 години) е в основата на неблагоприятните резултати от лечението (46% смъртни случаи) в тази кохорта. В тази подгрупа са диагностицирани 9 от случаите с XDR-TB (от всички 15 пациенти общо за периода), от които 8 са починали и само 1 е излекуван.

При пациентите с MDR-TB, започнали лечение през 2011-2014 г. се регистрират високи нива на успех от лечението (71%) и нисък процент на починалите (11.7%). Прави впечатление обаче високото ниво на прекъснатите лечение (n=23; 15.9%), което вероятно се свързва с изразените лекарствени реакции и прояви на непоносимост към терапията, напуснали страната по време на лечението. В групата на прекъснатите има представители на рисковите групи за развитие на туберкулоза – ромска общност, пациенти с психични заболявания, контактни на пациенти с активна туберкулоза. Прекъсването на лечението е основно по време на продължителната фаза, когато е лечението се провежда в амбулаторни условия.

Второто прегрупиране на пациентите с MDR-TB и техния изход от лечението е в зависимост от категориите болни – новооткрити и на повторно лечение. Резултатите са представени в Таблица 15.

Таблица 15. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195) според категориите болни – новооткрити и на повторно лечение.

Изход от лечението		Новооткрити болни (n=76)		Случаи на повторно лечение (n=119)		Общо случаи с MDR-TB (n=195)	
		Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
Успех от лечението	Излекувани	35	46.1%	55	46.2%	90	46.2%
	Завършили лечението	21	27.6%	16	13.4%	38	19.5%
	Общо	56	73.7%	72	60.5%	128	65.7%
Починали		10	13.2%	30	25.2%	40	20.5%
Неуспех от лечението		1	1.3%	2	1.7%	3	1.5%
Прекъснали лечението		9	11.8%	15	12.6%	24	12.3%

Установява се значително по-висок процент на успех от лечението (73.7% спрямо 60.5%) и по-малко смъртни случаи (13.2% спрямо 25.2%) при новооткритите болни спрямо случаите с MDR-TB на повторно лечение. Потвърждава се заключението, че предшестващото лечение за туберкулоза, особено след прекъсване на един или повече терапевтични режими в миналото е един от най-важните рискови фактори за развитие на MDR-TB и XDR-TB, което предполага неблагоприятен изход от лечението с противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред.

Третото разделяне на пациентите и техния изход от лечението е в зависимост от наличието на микроскопско и/или културелно бацилоотделяне в началото на лечението. Резултатите са представени в Таблица 16.

Таблица 16. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195) според наличието или отсъствието на бацилоотделяне в началото на лечението.

Изход от лечението		Случай с микроскопско и културелно бацилоотделяне		Случай само с културелно бацилоотделяне		Случай без бацилоотделяне		Общо случаи с MDR-TB	
		(n=105)		(n=31)		(n=59)		(n=195)	
		Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
Успех от лечението	Излекувани	51	48.6%	20	64.5%	19	32.2%	90	46.2%
	Завършили лечението	8	7.6%	1	3.2%	29	49.2%	38	19.5%
	Общо	59	56.2%	21	67.7%	48	81.4%	128	65.7%
Починали		26	24.8%	8	25.8%	6	10.2%	40	20.5%
Неуспех от лечението		2	1.9%	1	3.2%	0	0	3	1.5%
Прекъснали лечението		18	17.1%	1	3.2%	5	8.4%	24	12.3%

Микроскопски и културелно регистрираното бацилоотделяне в началото на лечението е един от важните фактори за неблагоприятен изход поради връзката му с по-големи белодробни изменения и по-разпространено заболяване, причина за липса на отговор дори към лечебни режими, включващи достатъчно на брой лекарствени продукти с доказано качество.

Четвъртото разделяне на пациентите и изхода от лечението им е в зависимост от комбинацията на MDR-TB с резистентност към останалите противотуберкулозни лекарствени продукти от 1-ви ред – налично в Таблица 17.

Таблица 17. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), според комбинацията на мултирезистентността с резистентност към останалите противотуберкулозни лекарствени продукти от 1-ви ред (Етамбутол и Стрептомицин).

Изход от лечението		Случай с резистентност само към HR		Случай с резистентност към HRE		Случай с резистентност към HRS		Случай с резистентност към HRES		Общо случаи с MDR-TB	
		(n=52)		(n=27)		(n=26)		(n=90)		(n=195)	
		Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
Успех от лечението	Излекувани	23	44.2%	14	51.9%	11	42.3%	42	46.7%	90	46.2%
	Завършили лечението	9	17.3%	5	18.5%	6	23.1%	18	20%	38	19.5%
	Общо	32	61.5%	19	70.4%	17	65.4%	60	66.7%	128	65.7%
Починали		10	19.2%	4	14.8%	5	19.2%	21	23.3%	40	20.5%
Неуспех от лечението		0	0	1	3.7%	0	0	2	2.2%	3	1.5%
Прекъснали лечението		10	19.2%	3	11.1%	4	15.4%	7	7.8%	24	12.3%

Не се установяват значителни разлики в изхода от лечението на отделните подгрупи пациенти с MDR-TB в зависимост от комбинацията ѝ с резистентност към останалите лекарствени продукти от 1-ви ред (E и S).

Изходът от лечението на пациентите с XDR-TB и на тези с резистентност към някой от противотуберкулозните лекарствени продукти от 2-ри ред се отличава значително от този на останалите случаи с MDR-TB, чувствителни към всички лекарства от втори ред, както е представено в Таблица 18.

Таблица 18. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), според резултатите от ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от 2-ри ред.

Изход от лечението		Случай с MDR-TB без резистентност към лекарства от 2-ри ред или ТЛЧ не е проведено (n=159)		Случай с MDR-TB с резистентност към инжекционни препарати (n=3)		Случай с MDR-TB с резистентност към хинолони (n=18)		Случай с XDR-TB (n=15)		Общо случаи с MDR-TB (n=195)	
		Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент	Брой	Процент
		Успех от лечението	Излекувани	78	49.1%	1	33.3%	6	33.3%	5	33.3%
Завършили лечението	36		22.6%	0	0	2	11.1%	0	0	38	19.5%
Общо	114		71.7%	1	33.3%	8	44.4%	5	33.3%	128	65.7%
Починали		21	13.2%	2	66.7%	7	38.9%	10	66.7%	40	20.5%
Неуспех от лечението		1	0.6%	0	0	2	11.1%	0	0	3	1.5%
Прекъснали лечението		23	14.5%	0	0	1	5.6%	0	0	24	12.3%

Изходът от лечението на случаите с XDR-TB и с резистентност към хинолони или инжекционни лекарствени продукти е с високи нива на смъртни случаи, неуспех и прекъсване на лечението, което потвърждава заключението, че резистентността към основните противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход от терапевтичните режими за MDR-TB.

Успехът от лечението на 15-те пациенти с XDR-TB в разглежданата от нас кохорта (33.3%) е съпоставим с този в проучването на Leimane и сътр. (Eur Respir J, 2010) при 48 случая с екстензивна туберкулоза – 38%, но смъртния изход при нас (66.7%) е значително по-висок в сравнение със съобщения от авторите (8%). Положителните резултати при нашите пациенти могат да се обяснят с факта, че по-голямата част от тях (9 случая) са от първата кохорта пациенти, започнали лечение през 2009-2010 г., които са с дългогодишно заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими – 8 от тези пациенти са починали и само 1 е излекуван (след резекционно оперативно лечение).

Успехът от лечението в мета-анализа на Bastos и сътр. (Eur Respir J, 2017) на 997 пациенти с XDR-TB е 26%.

Както е посочено в раздела „Материали и методи“, за целта на дисертационния труд при пациентите с MDR-TB, лекувани за периода 2009-2014 г., се въвеждат допълнителни определения:

- **благоприятен изход** = брой случаи с успех от лечението = брой излекувани + брой случаи, завършили лечението (90 + 38 = 128 пациенти), и
- **неблагоприятен изход** от лечението = брой починали + брой случаи с неуспех от лечението + брой случаи с прекъсване на лечението (40 + 3 + 24 = 67).

Тези форми на изхода от лечението са разгледани в комбинация с:

- установените рискови фактори;
- придружаващите заболявания;
- наличие на бацилоотделяне в началото на лечението;
- резистентност към лекарствата от 2-ри ред;
- усложненията на туберкулозното заболяване;
- продължителността на интензивната фаза и на целия курс на лечението;
- прилаганите лекарствени продукти;
- наличието на нежелани лекарствени реакции към тях.

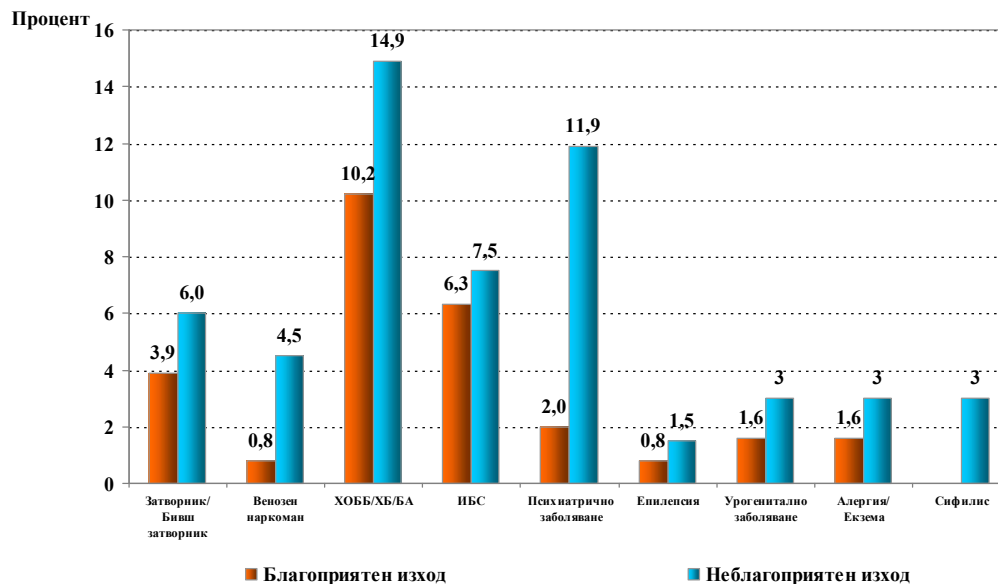
Установени са закономерности в подкрепа на основните изводи и заключения, които са посочени в *Таблица 19*.

Таблица 19. Зависимости между изхода от лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), рисковите фактори и придружаващите заболявания.

Променлива		Изход от лечението				Р-стойност
		Благоприятен (n=128)		Неблагоприятен (n=67)		
		Брой	Процент	Брой	Процент	
Рискови фактори	Бездомник	0	0	2	3%	0.117
	Хроничен етилизъм	14	10.9%	9	13.4%	0.644
	Затворник / Бивш затворник	5	3.9%	4	6%	0.497
	Венозен наркоман / На субституираща терапия с Метадон	1	0.8%	3	4.5%	0.118
	Роден в страна с високо разпространение на MDR-TB	2	1.6%	0	0	0.547
Придружаващи заболявания	ХОББ / Хроничен бронхит / Бронхиална астма	13	10.2%	10	14.9%	0.355
	Захарен диабет - ИЗТ	8	6.3%	4	6%	1.000
	Захарен диабет - НИЗТ	7	5.5%	2	3%	0.721
	Артериална хипертония	15	11.7%	5	7.5%	0.459
	ИБС	8	6.3%	5	7.5%	0.768
	Мозъчен инсулт	4	3.1%	1	1.5%	0.662
	Карцином / Тумор	3	2.3%	1	1.5%	1.000
	Психиатрично заболяване / Депресия / Тревожност	11	8.6%	8	11.9%	0.456
	Епилепсия	1	0.8%	1	1.5%	1.000
	Заболяване на СЧТ	20	15.6%	10	14.9%	1.000
	Урогенитално заболяване	2	1.6%	2	3%	0.608
	Системно заболяване	5	3.9%	1	1.5%	0.666
	Алергия / Екзема	2	1.6%	2	3%	0.608
	Анемия	3	2.3%	1	1.5%	1.000
	Сифилис	0	0	2	3%	0.117

Независимо от липсата на статистически значими зависимости, при някои от рисковите фактори и придружаващите заболявания съотношението на пациентите с неблагоприятен изход от лечението е по-голямо от тези с благоприятен изход. За тези

фактори може да се каже, че се наблюдава тенденция за неблагоприятно действие върху изхода от лечението на базата на данните от извадката, която се разглежда. Това е представено на *Фигура 9*.

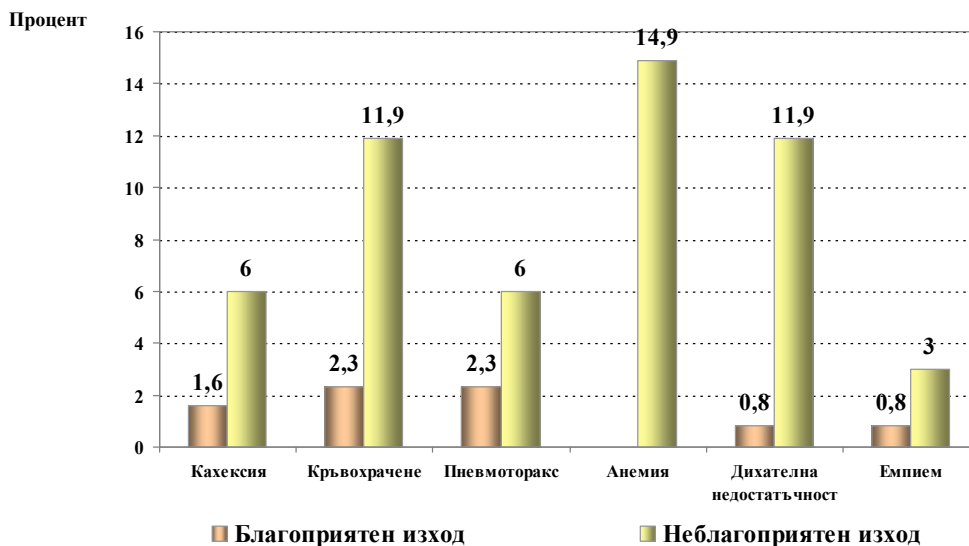


Фигура 9. Съотношение (в проценти) на пациентите с благоприятен и неблагоприятен изход от лечението в зависимост от наличието на някои рискови фактори и придружаващи заболявания.

При анализа на усложненията на туберкулозното заболяване по точния критерий на Фишер се вижда, че 3 от тях: кръвохрачене ($P=0.009$), анемия ($P<0.0001$) и дихателна недостатъчност ($P=0.001$), имат статистически значима връзка с неблагоприятния изход от лечението. При останалите: кахексия, пневмоторакс и емпием, независимо от липсата на статистически значими зависимости, процентното съотношение на пациентите с неблагоприятен изход от лечението е по-голямо от тези на благоприятен изход, т.е. наблюдава се също тенденция за неблагоприятно действие върху изхода от лечението на базата на данните от извадката, която се разглежда. Тези съотношения са представени на *Таблица 20* и *Фигура 10*.

Таблица 20. Зависимости между изхода от лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), и усложненията на туберкулозното заболяване.

Променлива		Изход от лечението				P-стойност
		Благоприятен (n=128)		Неблагоприятен (n=67)		
		Брой	Процент	Брой	Процент	
Усложнения	Кахексия	2	1.6%	4	6%	0.184
	Кръвохрачене	3	2.3%	8	11.9%	0.009
	Пневмоторакс	3	2.3%	4	6%	0.235
	Анемия	0	0	10	14.9%	<0.0001
	Дихателна недостатъчност	1	0.8%	8	11.9%	0.001
	Емпием	1	0.8%	2	3%	0.272



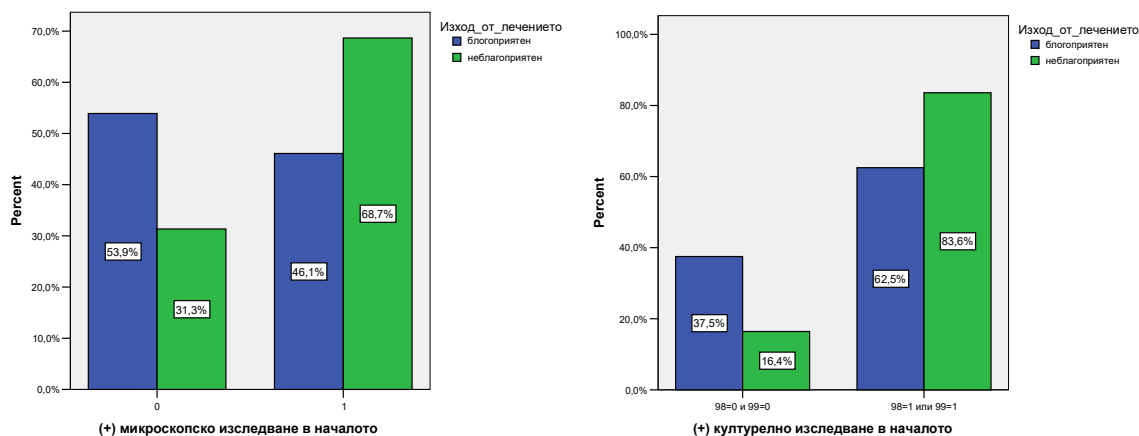
Фигура 10. Съотношение (в проценти) на пациентите с благоприятен и неблагоприятен изход от лечението в зависимост от наличието на усложнения на туберкулозното заболяване в началото на лечението.

Точният критерий на Фишер показва, че съществува статистически значима зависимост между положителното микроскопско изследване в началото на лечението и изхода от лечението ($P=0,004$) – 68.7% от лекуваните пациенти с неблагоприятен изход имат положително микроскопско изследване в началото на лечението, а този процент при пациентите с благоприятен изход е значително по-малък – 46.1%. Такава зависимост съществува и между положителното културелно изследване в началото на лечението и изхода от лечението ($P=0,003$) – 83.6% от лекуваните пациенти с неблагоприятен изход имат положително културелно изследване в началото на лечението, а този процент при пациентите с благоприятен изход е значително по-малък – 62.5%. Микроскопски и/или културелно регистрираното бацилоотделяне в началото на лечението е един от важните фактори за неблагоприятен изход в тази група пациенти, поради връзката му с по-големи белодробни изменения и по-разпространено заболяване, причина за липса на отговор дори към лечебни режими, включващи достатъчно на брой лекарства с доказано качество.

Съотношенията са представени на *Таблица 21* и *Фигура 11*.

Таблица 21. Зависимост между изхода на лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), микроскопското и културелното бацилоотделяне в началото на лечението.

Променлива		Изход от лечението				P-стойност
		Благоприятен (n=128)		Неблагоприятен (n=67)		
		Брой	Процент	Брой	Процент	
Бацилоотделяне в началото на лечението	Случаи с микроскопско бацилоотделяне	59	46.1%	46	68.7%	0.004
	Случаи с културелно бацилоотделяне	80	62.5%	56	83.6%	0.003

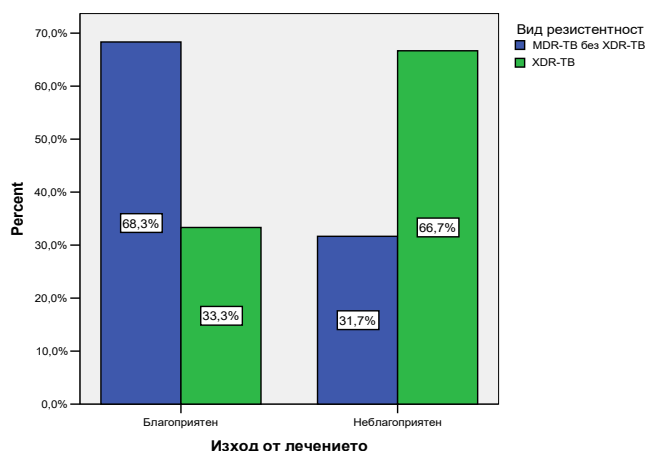


Фигура 11. Съотношение (в проценти) на пациентите с благоприятен и неблагоприятен изход от лечението в зависимост от наличието на микроскопско и културелно бацилоотделяне в началото на лечението.

XDR-TB е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход. Изходът от лечението на случаите с XDR-TB показва по-ниски нива на успех и по-висока смъртност от пациентите с MDR-TB без наличие на екстензивна резистентност. Зависимостта на изхода от лечението от XDR-TB е представена в Таблица 22 и Фигура 12.

Таблица 22. Изход от лечението на пациентите с XDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=15) и на пациентите с MDR-TB без XDR-TB (n=180).

Изход от лечението		Вид резистентност	
		XDR-TB	MDR-TB без XDR-TB
Благоприятен	Брой пациенти	5	123
	Процент	33.3%	68.3%
Неблагоприятен	Брой пациенти	10	57
	Процент	66.7%	31.7%
Общо	Брой пациенти	15	180
	Процент	100%	100%



Фигура 12. Изход от лечението на пациентите с XDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=15) и на пациентите с MDR-TB без XDR-TB (n=180).

Точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между изхода и типа резистентност ($P=0.01$). Рискът за неблагоприятен изход, оценен чрез отношението на шансовете, е 4.316 пъти по-голям в групата пациенти с XDR-TB в сравнение с болните от групата пациенти с MDR-TB без XDR-TB (в тази група рискът се приема за 1) – отношението на шансовете (OR, Odds Ratio) е 4.316 с 95% доверителен интервал от 1.41 до 13.208.

Таблица 22. Оценка на риска при пациентите с XDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. ($n=15$) и на пациентите с MDR-TB без XDR-TB ($n=180$).

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Вид резистентност (MDR-TB без XDR-TB / XDR-TB)	4,316	1,410	13,208
For cohort Изход от лечението = 0 Благоприятен	2,050	,995	4,222
For cohort Изход от лечението = 1 Неблагоприятен	,475	,313	,721
N of Valid Cases	195		

Нашите резултати са в подкрепа на резултатите от мета-анализ, проведен от Falzon и сътр. (Eur Respir J., 2013), че успехът от лечението е по-висок при пациентите с MDR-TB, инфектирани с щамове без допълнителна резистентност към лекарства от втори ред, в сравнение с тези с резистентност само към хинолони, само към инжекционни препарати или с XDR-TB.

Зависимости между изхода от лечението и прилаганите лекарствени продукти

Съществува статистически значима зависимост между включването на Амикацин (Am) в лечебните режими на пациентите с MDR-TB и благоприятния изход от лечението ($P=0.03$), тъй като 45.3% от лекуваните пациенти са с благоприятен изход, а този процент при пациентите с неблагоприятен изход е значително по-малък – 28.4%; OR = 0.478 с 95% доверителен интервал от 0,253 до 0.902 и е статистически значимо по-малко от 1 в популацията. Това означава, че използването на Амикацин е протективен фактор – намалява риска от 1 на 0.478 или в проценти намалява риска за неблагоприятен изход с около 52%.

		Изход от лечението		Total	
		благоприятен	неблагоприятен		
Амикацин	0	Брой	70	48	118
		Процент	54,7%	71,6%	60,5%
	1	Брой	58	19	77
		Процент	45,3%	28,4%	39,5%
Общо	Брой	128	67	195	
	Процент	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,291(b)	1	,021	,030	,015	
Continuity Correction(a)	4,605	1	,032			
Likelihood Ratio	5,418	1	,020	,022	,015	
Fisher's Exact Test				,030	,015	
Linear-by-Linear Association	5,263(c)	1	,022	,030	,015	,009
N of Valid Cases	195					

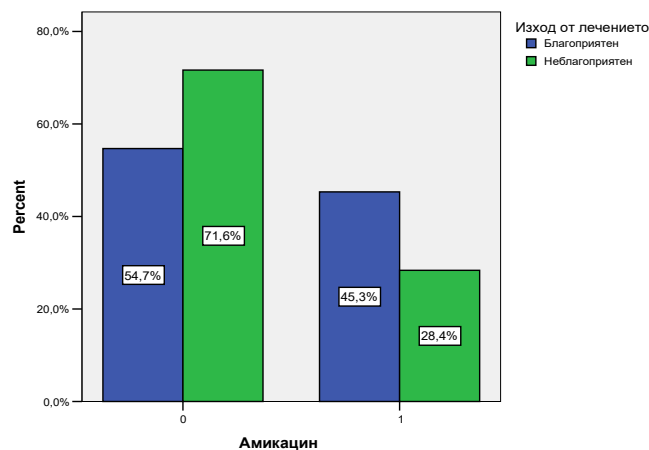
a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 26,46.

c The standardized statistic is -2,294.

Таблица 23. Оценка на риска при пациентите с MDR-TB, при които Амикацин е включен в лечението за периода 2009-2014 г.

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Амикацин (0 / 1)	,478	,253	,902
For cohort Изход от лечението = благоприятен	,788	,647	,959
For cohort Изход от лечението = неблагоприятен	1,649	1,054	2,578
N of Valid Cases	195		



Фигура 13. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB, при които Амикацин е включен в лечението за периода 2009-2014 г. (n=77) и на пациентите без включване на медикамента (n=118).

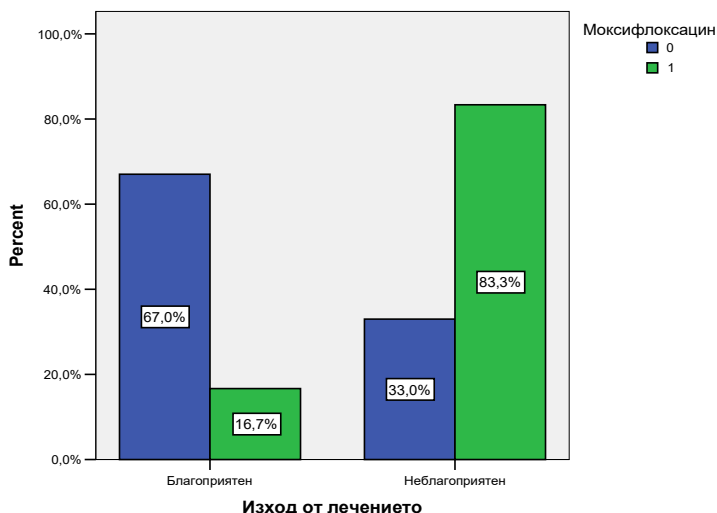
Налице е статистически значима зависимост между включването на Моксифлоксацин (Mfx) в лечебните режими на пациентите с MDR-TB и неблагоприятния изход от лечението ($P=0.019$), тъй като 7.5% от лекуваните пациенти са с неблагоприятен изход, а този процент при пациентите с благоприятен изход е само 0.8%; $OR = 10.242$ с 95% доверителен интервал от 1.171 до 89.558 и е статистически значимо по-голямо от 1 в популацията. Това означава, че използването на Моксифлоксацин е рисков фактор – увеличава риска за неблагоприятен изход около 10 пъти;

Crosstab					
		Изход от лечението		Общо	
		благоприятен	неблагоприятен		
Моксифлоксацин	0	Брой	127	62	189
		Процент	99,2%	92,5%	96,9%
	1	Брой	1	5	6
		Процент	,8%	7,5%	3,1%
Общо	Брой	128	67	195	
	Процент	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,583(b)	1	,010	,019	,019	
Continuity Correction(a)	4,534	1	,033			
Likelihood Ratio	6,322	1	,012	,019	,019	
Fisher's Exact Test				,019	,019	
Linear-by-Linear Association	6,550(c)	1	,010	,019	,019	,017
N of Valid Cases	195					
a Computed only for a 2x2 table						
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,06.						
c The standardized statistic is 2,559.						

Таблица 23. Оценка на риска при пациентите с MDR-TB, при които Моксифлоксацин е включен в лечението за периода 2009-2014 г.

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Моксифлоксацин (0 / 1)	10,242	1,171	89,558
For cohort Изход от лечението = благоприятен	4,032	,672	24,195
For cohort Изход от лечението = неблагоприятен	,394	,261	,594
N of Valid Cases	195		



Фигура 14. Изход от лечението на пациентите с XDR-TB, при които Моксифлоксацин е включен в лечението за периода 2009-2014 г. (n=6) и на пациентите без включване на медикамента (n=189).

Не се установява статистически значима зависимост между включването на ЛинеЗОлид (Lzd) в лечебните режими на пациентите с MDR-TB и изхода от лечението ($P=0.048$); OR = 8.063 с 95% доверителен интервал от 0.883 до 73.653, но не е статистически значимо по-голямо от 1 в популацията;

Съществува статистически значима зависимост между включването на Амоксицилин/Клавуланова киселина (Amx/Clv) в лечебните режими на пациентите с MDR-TB и неблагоприятния изход от лечението ($P=0.012$), тъй като 7.5% от лекуваните пациенти са с неблагоприятен изход, а този процент при пациентите с благоприятен изход е само 0.8%; OR = 10.242 с 95% доверителен интервал от 1.171 до 89.558 и е статистически значимо по-голямо от 1 в популацията. Това означава, че използването на Амоксицилин/Клавуланова киселина е рисков фактор – увеличава риска за неблагоприятен изход около 10 пъти.

При интерпретиране на резултатите от изхода на лечението и статистическата достоверност, свързана с приложението на лекарствените продукти Моксифлоксацин, ЛинеЗОлид и Амоксицилин/Клавуланова киселина, следва да се има предвид малкият брой случаи, при които са прилагани тези медикаменти, както и фактът, че те са включени в режимите на пациенти с извънредно изразена резистентност – XDR-TB и Pre-XDR-TB, при които терапевтичните възможности са значително изчерпани и неблагоприятният изход от лечението е предвидим.

Резултатите от проучването ни по отношение на Амикацин са в подкрепа на заключенията в мета-анализа на Menzies и сътр. (Lancet, 2018) с обработване на индивидуални данни на 12 030 пациенти с MDR-TB от 25 страни. В сравнение с режимите без включване на инжекционен препарат, по-благоприятен ефект има включването на Амикацин, докато Канамицин и Капреомицин са свързани с по-лош изход от лечението. Включването на останалите лекарства са свързани с незначително

или липса на подобрение в изхода от лечението. Той е значително по-лош, ако лекарствените продукти се използват въпреки установена *in vitro* резистентност. За да се постигнат по-добри резултати от лечението, препоръките са към режимите за MDR-TB да се включват Линезолид, новите генерации флуорохинолони, Бедаквилин, Клофазимин и карбапенеми.

Продължителност на периода между потвърждаване на резистентността и началото на лечението

Средната продължителност на периода между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението за MDR-TB е 189.42 дни (6.3 месеца) \pm 310.969 дни, като варира между 0 и 2 235 дни (74.5 месеца).

Връзката между продължителността на периода между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението за MDR-TB с изхода от лечението е представена в *Таблица 24*.

Таблица 24. Продължителност на периода между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението и връзка с изхода от лечението на пациентите с MDR-TB, лекувани за периода 2009-2014 г.

Изход от лечението	Променлива	Период между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението за MDR-TB (дни)
Благоприятен	Средна продължителност	153.05
	Брой пациенти	128
	Стандартно отклонение	256.718
	Медиана	38.5
	Минимална продължителност	0
	Максимална продължителност	1 602
Неблагоприятен	Средна продължителност	258.88
	Брой пациенти	67
	Стандартно отклонение	387.256
	Медиана	91
	Минимална продължителност	2
	Максимална продължителност	2 235
Общо	Средна продължителност	189.42
	Брой пациенти	195
	Стандартно отклонение	310.969
	Медиана	44
	Минимална продължителност	0
	Максимална продължителност	2 235

При прилагане на теста на Mann-Whitney с едностранна нулева хипотеза: „Стойността на периода между потвърждаване на резистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението за MDR-TB е по-голяма”, при която се разглеждат медианите, се установява статистически значима разлика – $P=0.048$. При разглеждане на двустранна хипотеза – при която има разлика, без да се посочва

посоката – такава разлика не се установява – $P=0.094$.

Необходимо е да се уточни, че периодът между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението е значително по-голям при пациентите от първата кохорта, започнали лечение за периода 2009-2010 г. (средно 350 дни). При повечето от тях този период достига 2-3 години, тъй като те са диагностицирани дълго време преди осъществяването на процедурата на GLC за доставки на на лекарствените продукти от 2-ри ред, неразрешени в България, включително оценка от експерти на СЗО на капацитета на страната ни за осъществяване на диагностика и лечение. В *Таблица 25* този период е представен за различните кохорти пациенти с MDR-TB в зависимост от годините на започване на лечението им.

Таблица 25. Период между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението при различните кохорти пациенти с MDR-TB (n=195), започнали лечение за периода 2009-2010 г.

Период на започване на лечението за MDR-TB	Брой пациенти, включени на лечение	Период между потвърждаването на мултирезистентността от НРЛ по туберкулоза и началото на лечението за MDR-TB		
		Средна продължителност (дни)	Минимална продължителност (дни)	Максимална продължителност (дни)
2009-2010 г.	50	350	2	1 218
2011 г.	55	177	2	860
2012-2013 г.	60	104	6	1 602
2014 г.	30	119	0	2 235

От представените данни се вижда, че средният период между потвърждаването на MDR-TB и стартирането на лечението е значително по-малък при пациентите, започнали лечение след 2012 г., когато механизмът на включване на пациентите с потвърдена мултирезистентност на лечение е изработен, но въпреки това все още не могат да се изпълнят напълно препоръките на СЗО и експертите по контрола на туберкулозата за възможно най-бързо включване на лечение.

Средна продължителност на интензивната фаза и на общия курс на лечение

Средната продължителност на интензивната фаза в стационарна обстановка е 192.33 дни (6.4 месеца) \pm 71.273 дни, като варира между 6 и 444 дни (14.8 месеца).

Средната продължителност на общия курс на лечение е 611.15 дни (20.4 месеца) \pm 326.588 дни, като варира между 6 и 2 413 дни (80.4 месеца). При изключване на починалите, които са получавали лекарства за по-малък период от време, останалите пациенти с MDR-TB (n=155), са с общ курс на лечение от средно 624.1 дни (20.8 месеца).

Връзката между продължителността на интензивната фаза и на общия курс на лечение с изхода от лечението е представена в *Таблица 26*.

Таблица 26. Продължителност на интензивната фаза и на общия курс на лечение и връзка с изхода от лечението на пациентите с MDR-TB, лекувани за периода 2009-2014 г.

Изход от лечението	Променлива	Интензивна фаза на лечение (дни)	Общ курс на лечение (дни)
Благоприятен	Средна продължителност	193.13	677.72
	Брой пациенти	128	128
	Стандартно отклонение	47.082	174.691
	Медиана	183	644.5
	Минимална продължителност	91	480
	Максимална продължителност	444	2 285
Неблагоприятен	Средна продължителност	190.81	483.99
	Брой пациенти	67	67
	Стандартно отклонение	103.259	479.357
	Медиана	181	375
	Минимална продължителност	6	6
	Максимална продължителност	413	2 413
Общо	Средна продължителност	192.33	611.15
	Брой пациенти	195	195
	Стандартно отклонение	71.273	326.588
	Медиана	183	622
	Минимална продължителност	6	6
	Максимална продължителност	444	2 413

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че интензивната фаза и общият курс на лечение показват статистически значима връзка с изхода от лечението – съответно $P=0.023$ и $P<0.0001$. И при двата интервала **средният брой дни (както и медианите)** са статистически значимо по-малко при неблагоприятния изход от лечението.

Връзка на нежеланите лекарствени реакции и изхода от лечението на пациентите с MDR-TB

Таблица 27. Зависимости между изхода на лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. ($n=195$), и нежеланите лекарствени реакции от приложението на противотуберкулозните медикаменти.

Променлива		Изход от лечението				P-стойност
		Благоприятен (n=128)		Неблагоприятен (n=67)		
		Брой	Процент	Брой	Процент	
Лекарствени реакции	Кожни	17	13.3%	4	6%	0.147
	Горнодиспептични	58	45.3%	22	32.8%	0.125
	Диарични	30	23.4%	12	17.9%	0.464
	Ставно-болкови	43	33.6%	14	20.9%	0.070
	Загуба на слуха	13	10.2%	2	3%	0.092
	Неврологични	5	3.9%	3	4.5%	1.000
	Токсичен хепатит	6	4.7%	1	1.5%	0.425
	Психотични	20	15.6%	11	16.4%	1.000
	Хипокалиемия	2	1.6%	0	0	0.547
	Хипотиреозидизъм	3	2.3%	0	0	0.552

Трудно е да се направи оценка на връзката на лекарствените реакции към прилаганите противотуберкулозни медикаменти с изхода от лечението. Не се установява статистически значима зависимост между различните видове лекарствени реакции и неблагоприятния изход от лечението. Установява се леко повишение на процентното съотношение на пациентите с неблагоприятен изход при наличие на неврологични (4.5% срещу 3.9%) и психотични лекарствени реакции (16.4% срещу 15.6%), докато при пациентите с останалите реакции преобладава благоприятният изход от лечението.

Въпреки това трябва да се има предвид, че нежеланите лекарствени реакции допринасят за по-ранното прекъсване на лечението или настъпването на смъртен изход преди завършването на пълния терапевтичен режим за MDR-TB. Това определя необходимостта от активни дейности за разясняване естеството на лекарствените реакции на пациентите, ранното им откриване и прилагане на терапевтични методи за овладяването им, включително намаляване на дозировката и разделен прием на медикаментите, за да не се допусне прекъсване на лечението. Спирането на медикаментите от втори ред може да предизвика разширяване на резистентността и ограничаване на терапевтичните възможности.

ИЗВОДИ

1. Определена е честотата на разпространение на MDR-TB (5% за периода) и на XDR-TB (6.4%) в страната.
2. MDR-TB засяга най-често по-младите възрастови групи: от 45 до 54 години – 24.3%, от 35 до 44 години – 22.3%, и от 25 до 34 години – 17.6%, за разлика от общата популация пациенти с туберкулоза – основно в групите над 65 г.
3. MDR-TB засяга по-често мъжкия пол (74.8%), жени – 25.2%. MDR-TB засяга статистически значимо жените в по-млада възраст – 38.7 г., в сравнение с мъжете (46.3 г.).
4. Областите с висока честота на MDR-TB в страната са: Добрич (34.5%), Видин (29.5%), Монтана (22.5%).
5. Процентът на новооткритите случаи с MDR-TB (38.7%) показва, че у нас е налице първично заразяване с щамове с лекарствена резистентност.
6. С доказана резистентност и към други препарати от 1-ви ред са 72.1% от случаите с MDR-TB.
7. Рискови фактори за неблагоприятен изход от лечението са: хроничен етилизъм (13.4%), затворници (6%), венозни наркомани (4.5%), хора, живеещи на улицата (3%) и болни с придружаващи заболявания.
8. Усложненията на MDR-TB – кръвохрачене, анемия и дихателна недостатъчност, са свързани с неблагоприятен изход от лечението.
9. Успехът от лечението е значително по-висок при пациентите с MDR-TB, инфектирани с щамове без допълнителна резистентност към противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред (71.7% срещу 38.9%).
10. Наличието на XDR-TB е с най-тежка прогноза (смъртност 66.7%).
11. Продължителността на интензивната фаза и на общия курс на лечение е статистически значима при неблагоприятния изход от лечението.
12. Прекъсване на лечението в 15.9% се дължи на рискови фактори и странични реакции от лечението с противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред.
13. Скъсяването на периода между потвърждаването от НРЛ по туберкулоза и започването на лечение за MDR-TB е добър прогностичен фактор за благоприятния изход от лечението.
14. Въвеждането на ТЛЧ към 2-ри ред лекарствени продукти допринесе за по-ранно включване на индивидуализирани режими.

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

1. За първи път са анализирани данните за случаите с MDR-TB и XDR-TB от медицинската документация и от Националния регистър на пациентите с туберкулоза за 8-годишен период.
2. Проучването е първото в страната, което оценява изхода от лечението на пациенти с MDR-TB за 6-годишен период в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики.
3. Направена е сравнителна оценка на режимите за лечение на MDR-TB, като се изследва честотата и степента на нежеланите лекарствени реакции към препаратите от 2-ри ред.

ПРИНОСИ С ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Анализът на терапевтичните режими и констатираната статистическа зависимост между отделните противотуберкулозни лекарствени продукти трябва да се има предвид при доставянето на необходимите медикаменти.
2. Рисковите фактори, придружаващите заболявания, усложненията и страничните лекарствени реакции при MDR-TB могат да бъдат включени в Информационната система за туберкулоза към Министерство на здравеопазването.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

I. Публикации в списания с ISI импакт фактор

1. de Vries G, Aldridge RW, Cayla JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, Abubakar I, the Tuberculosis in European Union Big Cities Working Group (D. Antoine: Institut de Veille Sanitaire, Paris, France...; **V. Milanov, Bulgaria**; V. Riekstina, Latvia; Elena Rodríguez Valín, Spain; K. Rønning, Norway; B. Schmidgruber, Austria; T. Vasankari, Finland; J. Wallenfels, Czech Republic). Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill.* 2014;19(9):pii=20726. **2014 Impact Factor: 5.722**
2. Massimo Amicosante, Lia D'Ambrosio, Marcela Munoz, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Marc Tebruegge, Novel Njweipi Chegou, Fouad Seghrouchni, Rosella Centis, Delia Goletti, Graham Bothamley, Giovanni Battista Migliori; TB Diagnostic Survey Working Group (in alphabetical order): Abdulraheem A. M. Al-Hattami (National TB Programme, Sana'a, Yemen);...; **Vladimir Milanov** (University Hospital for Respiratory Diseases "St. Sofia", Sofia, Bulgaria); Yuri Rosati (Ospedale Provinciale Macerata, Macerata, Italy); and Zhenia Fuentes-Alcala (Hospital Dr Jose Ignacio Baldo, El Algodonal, Caracas, Venezuela). Current use and acceptability of novel diagnostic tests for active tuberculosis: a worldwide survey. *J Bras Pneumol.* 2017 Sep-Oct; 43(5): 380–392. **2016/2017 Impact Factor: 1.496**
3. The Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017; Nafees Ahmad, Shama D Ahuja, Onno W Akkerman, Jan-Willem C Alffenaar, Laura F Anderson, Parvaneh Baghaei, Didi Bang, Pennan M Barry, Mayara L Bastos, Digamber Behera, Andrea Benedetti, Gregory P Bisson, Martin J Boeree, Maryline Bonnet, Sarah K Brode, James C M Brust, Ying Cai, Eric Caumes, J Peter Cegielski, Rosella Centis, Pei-Chun Chan, Edward D Chan, Kwok-Chiu Chang, Macarthur Charles, Andra Cirule, Margaret P Pretti Dalcolmo, Lia D'Ambrosio, Gerard de Vries, Keertan Dheda, Aliasgar Esmail, Jennifer Flood, Gregory J Fox, Mathilde Fréchet-Jachym, Geisa Fregona, Regina Gayoso, Medea Gegia, Maria Tarcela Gler, Sue Gu, Lorenzo Guglielmetti, Timothy H Holtz, Jennifer Hughes, Petros Isaakidis, Leah Jarlsberg, Russell R Kempker, Salmaan Keshavjee, Faiz Ahmad Khan, Maia Kipiani, Serena P Koenig, Won-Jung Koh, Afranio Kritski, Liga Kuksa, Charlotte L Kvasnovsky, Nakwon Kwak, Zhiyi Lan, Christoph Lange, Rafael Laniado-Laborín, Myungsun Lee, Vaira Leimane, Chi-Chiu Leung, Eric Chung-Ching Leung, Pei Zhi Li, Phil Lowenthal, Ethel L Maciel, Suzanne M Marks, Sundari Mase, Lawrence Mbuagbaw, Giovanni B Migliori, **Vladimir Milanov**, Ann C Miller, Carole D Mitnick, Chawangwa Modongo, Erika Mohr, Ignacio Monedero, Payam Nahid, Norbert Ndjeka, Max R O'Donnell, Nesri Padayatchi, Domingo Palmero, Jean William Pape, Laura J Podewils, Ian Reynolds, Vija Riekstina, Jérôme Robert, Maria Rodriguez, Barbara Seaworth, Kwonjune J Seung, Kathryn Schnippel, Tae Sun Shim, Rupak Singla, Sarah E Smith, Giovanni Sotgiu, Ganzaya Sukhbaatar, Payam Tabarsi, Simon Tiberi, Anete Trajman, Lisa Trieu, Zarir F Udwardia, Tjip S van der Werf, Nicolas Veziris, Piret Viiklepp, Stalz Charles Vilbrun, Kathleen Walsh, Janice Westenhause, Wing-Wai Yew, Jae-Joon Yim, Nicola M Zetola, Matteo Zignol, Dick Menzies. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-

resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018; 392: 821–34. **2017/2018 Impact Factor: 53.254**

II. Публикации в чуждестранни списания без ISI импакт фактор

4. **Milanov V.**, Falzon D., Zamfirova M., Varleva T., Bachiyska E., Koleva A., Dara M. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009-2010. *IJMyco*, 4 (2015):131–137. **2017 SCImago Journal Rank: 0.54**

III. Публикации в национални списания

5. Д. Стефанова, Е. Николов, **В. Миланов**, П. Ганева, Е. Титянова и Д. Миланова. Пациентка с лимфогрануломатоза и туберкулоза с ангажиране на гръбначния мозък – диференциалнодиагностични проблеми. Сп. „Пневмология и фтизиатрия”, том XXXVIII, 2003, №1: 39-43.
6. Д. Стефанова, Кр. Дикова, **В. Миланов**. Епидемиологичен контрол на туберкулозата в България за периода 2000-2002 г. Сп. „Пневмология и фтизиатрия”, том XXXVIII, 2003, №1: 52-56.
7. Д. Стефанова, **В. Миланов**, Д. Шиклова, Е. Николов, А. Георгиева, А. Бенова и А. Колева. Клинична оценка на Протионамид (Prothionamide – РТН). Сп. „Пневмология и фтизиатрия”, том XXXIX, 2004, №1: 19-21.
8. **В. Миланов**, М. Замфирова, Т. Върлева, Е. Бачийска, А. Колева, А. Янева. Епидемиологична и микробиологична характеристика на случаите с мултирезистентна туберкулоза в Република България, регистрирани и съобщени за периода 2007-2009 г. Торакална медицина, Том III, 2011, бр. 4, ISSN 1313-9827: 16-22.
9. В. Миланов. Съвременни аспекти на контрола на латентната туберкулозна инфекция. InSpiro, бр. №4 (20), декември 2012: 8-15.
10. В. Миланов. Латентна туберкулозна инфекция. Health.bg, бр. 8, ноември 2013 г., година XI, ISSN 1314-2569: 30-37.
11. **В. Миланов**, Д. Стефанова, М. Замфирова, Т. Върлева, Е. Бачийска, А. Колева, А. Янева. Анализ на факторите, свързани с изхода от лечението на случаите с мултирезистентна туберкулоза в България за периода 2009-2011 г. Торакална медицина, Том VI, 2014, бр. 4, ISSN 1313-9827: 8-22.
12. Grozdanova, R., **Milanov, V.**, Tyufekchieva, M., Muhtarova, M., Zamfirova, M., Stefanova, D., Varleva, T., Gesheva, N., Mihaylova, A., Naumova, E., Nikolova, M. Mycobacterium tuberculosis infection rates in exposed Bulgarian healthcare workers based on Interferon-Gamma Release Assays. *Probl. Inf. Paras. Dis.*, Vol. 45, 2017, 2, 28-35. **RG Journal Impact: 0.36**

IV. Участия в учебници, монографии, сборници, ръководства

1. Hristo Taskov, Donka Stefanova, **Vladimir Milanov**, Nikolai Tzankov, Tonka Vurleva. GOAL 6 – HIV/AIDS. Millennium Development Goals – 2008 Bulgaria. United Nations Development Programme, Sofia, 2008. ISBN 978-954-335-060-5

2. Член на работна група, изработила „Методично указание за микробиологична диагностика и лечение на туберкулозата”, утвърдено със Заповед № РД 09-412/25.08.2008 г. на Министъра на здравеопазването.
3. Член на работна група, изработила „Методично указание за ранна диагноза и поведение при туберкулоза за лекари от лечебни заведения за първична извънболнична медицинска помощ”, утвърдено със Заповед № РД 09-634А/23.12.2008 г. на Министъра на здравеопазването.
4. Член на работна група, изработила „Методично указание за контрол на туберкулозата в местата за лишаване от свобода”, утвърдено със Заповед № РД 09-677/08.12.2009 г. на Министъра на здравеопазването.
5. Член на работна група, изработила „Методично указание за терапевтично поведение при резистентна туберкулоза”, утвърдено със Заповед № РД 09-54/29.01.2010 г. на Министъра на здравеопазването.
6. Член на работна група, изработила „Методически указания за провеждане на консултиране и изследване за ХИВ в лечебните заведения за диагностика и лечение на туберкулоза”, утвърдени със Заповед № РД 09-142/04.03.2010 г. на Министъра на здравеопазването.
7. Член на работна група, изработила „Методическо указание за насочване, диагноза, проследяване и лечение на лицата с латентна туберкулозна инфекция”, утвърдено със Заповед № РД 28-29/27.01.2011 г. на Министъра на здравеопазването.
8. Член на работна група, изработила „Методическо указание за определения на случаите на туберкулоза и система за отчетност”, утвърдено със Заповед № РД 01-59/24.02.2016 г. на Министъра на здравеопазването.
9. Владимир Миланов. Глава 5. Туберкулоза. Епидемиология. Етиология, патогенеза и имунологични механизми. Лекарствена резистентност. Латентна туберкулозна инфекция. Странични ефекти на терапия – в: Белодробни болести. Част II. Клинична пулмология. Под редакцията на Коста В. Костов, изд. на InSpiro, 2016 г.

V. Участия в международни научни форуми

1. D. I. Stefanova, **V. M. Milanov**. TB epidemiology and drug resistance in Bulgaria (1990-2003). Poster No. 1254, Thematic Poster Session N°122: “Epidemiology of tuberculosis and HIV co-infection”. ERS Annual Congress 2004, Glasgow, UK, 04-08.09.2004.
2. Stefanova D., Zellweger J.P., **Milanov V.** TB epidemiology and drug resistance in Bulgaria (1990-2003). 3rd Congress of International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD), European Region, including the 14th National Congress on Lung Diseases. Moscow, 2004. No. 91, p. 27.
3. Donka I. Stefanova, **Vladimir M. Milanov**. TB situation in Bulgaria - epidemiology, TB-HIV co-infection. E-poster E-208, E-poster session N°26: “Epidemiology of tuberculosis”. ERS Annual Congress 2006, Munich, Germany, 02-06.09.2006.
4. **Vladimir M. Milanov**, Donka I. Stefanova, Emil V. Nikolov, Darina G. Shiklova, Elena D. Dureva. Analysis of the risk factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. E-poster E-2908, E-poster session N°262: “Clinical aspects of tuberculosis”. ERS Annual Congress 2006, Munich, Germany, 02-06.09.2006.

5. **Milanov V**, Varleva T, Zamfirova M. Priorities and challenges for tuberculosis control in Bulgaria. Oral Presentation. Second Pneumophthisiologic Congress with international participation, Skopje, FYROM, 03-05.11.2011.
6. **V Milanov**, M Zamfirova, T Varleva, E Bachiyiska, and A Koleva. Treatment outcome and factors associated with unfavourable treatment results in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria for the period 2009-2010. Abstracts. 22nd European Respiratory Society Annual Congress 2012. Vienna, Austria. 1-5 September 2012. *Eur Respir J*, 2012, 40:Suppl 56, P3328. **(2012 Impact Factor: 6.355)**
7. S Velizarova, **V Milanov**, P Minchev, and E Bachiyiska. Structure of the morbidity of tuberculosis in BCG-vaccinated children in Bulgaria. Abstracts. 23rd European Respiratory Society Annual Congress 2013. Barcelona, Spain. 7-11 September 2013. *Eur Respir J*, 2013, 42:Suppl 57, P4449. **(2013 Impact Factor: 7.125)**
8. **V Milanov**, S Velizarova, M Zamfirova, T Varleva, and A Yaneva. Demographic and epidemiological characteristics of children with tuberculosis at hospital for lung diseases “St. Sofia”, Sofia, Bulgaria, for the period 2007-2011. Abstracts. 23rd European Respiratory Society Annual Congress 2013. Barcelona, Spain. 7-11 September 2013. *Eur Respir J*, 2013, 42:Suppl 57, P4467. **(2013 Impact Factor: 7.125)**
9. T Varleva, E Bachiyiska, **V Milanov**, M Zamfirova, E Borroni, D Falzon, M Dara, D Cirillo. Multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria: results of a nationwide survey, 2010. Abstract book. 44th World Conference on Lung Health of the International union Against Tuberculosis and lung Disease (The Union). Paris, France. 30 October-3 November 2013. *Int J Tuberc Lung Dis*, Vol. 17, No.12, December 2013, Suppl. 2, ISSN 1027 3719: S495. **(2013 Impact Factor: 2.756)**
10. **V Milanov**, M Zamfirova, T Varleva, Ts Simeonova, M Trifonova, and A Yaneva. Factors associated with tuberculosis among prisoners in Bulgaria for the period 2004-2013. Abstracts. 24th European Respiratory Society Annual Congress 2014. Munich, Germany. 6-10 September 2014. *Eur Respir J*, 2014, 44:Suppl 58, P1434. **(2014 Impact Factor: 7.636)**
11. Stefan V. Panaiotov, **Vladimir Milanov**, Maria Nikolova, Elena Nikolova, Rumen Dimitrov, Reni Kalfin. Targeting *Mycobacterium tuberculosis* in the blood of patients with active and latent tuberculosis. P223. 39th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology. July 01-04, 2018, Dresden, Germany
12. Y. Todorova, R. Emilova, **V. Milanov**, M. Zamfirova, T. Varleva, M. Nikolova. Combined IL17 and IL22 secretion profile characterizes the efficacy of MTB response. P.D4.03.15. Poster Session P.D4.03 Exploiting host pathogen interaction - Part 3. 5th European Congress of Immunology, Amsterdam, The Netherlands, September 2-5, 2018
13. **V. Milanov**, S. Velizarova, A. Spasova, N. Gabrovska, T. Dimitrova-Milanova, G. Mihaylova, M. Nachkova, D. Kostadinov. Use of line probe assays for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis in Hospital for respiratory diseases “St. Sofia”, Sofia, Bulgaria. TP 4752. Thematic Poster Session: Drug-resistant tuberculosis and the sequelae of pulmonary tuberculosis. 28th European Respiratory Society Annual Congress 2018. Paris, France. 15-19 September 2018.
14. Yana Todorova, Radoslava Emilova, **Vladimir Milanov**, Mariya Zamfirova, Tonka Varleva, Maria Nikolova. Cytokine profile and efficacy of cellular immune response against *M. tuberculosis*. V National Congress of Immunology, 25-28 October 2018, Plovdiv

VI. Участия в национални научни форуми

15. Д. Стефанова, Е. Николов, **В. Миланов**, П. Ганева, Е. Титянова. Пациентка с туберкулоза и лимфогрануломатоза с ангажиране на гръбначния мозък – диференциално-диагностични проблеми. Постерна сесия „I. Туберкулоза”, X-а национална конференция по пневмология и фтизиатрия, София, 28-30.11.2002 г., Хотел „Кемпински Зографски”
16. Д. Стефанова, Д. Шиклова, Е. Николов, **В. Миланов**, А. Бенова, А. Георгиева, Д. Трифонов. Лечение на резистентни форми на туберкулоза с Rifabutin. Постерна сесия „I. Туберкулоза”, X-а национална конференция по пневмология и фтизиатрия, София, 28-30.11.2002 г., Хотел „Кемпински Зографски”
17. Д. Стефанова, **В. Миланов**, Д. Шиклова, Е. Николов, А. Бенова, А. Георгиева, А. Колева. Лечение с тиамиди (Prothionamide). Постерна сесия „I. Туберкулоза”, X-а национална конференция по пневмология и фтизиатрия, София, 28-30.11.2002 г., Хотел „Кемпински Зографски”
18. З. Каменова, А. Златев, **В. Миланов**, А. Георгиева. Екссудативен перикардит при белодробна туберкулоза. Постерна сесия „I. Туберкулоза”, X-а национална конференция по пневмология и фтизиатрия, София, 28-30.11.2002 г., Хотел „Кемпински Зографски”
19. Д. Стефанова, Кр. Дикова, **В. Миланов**, Е. Николов, Д. Шиклова. Структура на заболяемостта от туберкулоза в България за периода 1990-2003 г. Постерна сесия „Туберкулоза”, XI-а национална конференция по белодробни болести, София, 25-27.11.2004 г., Хотел „Кемпински Зографски”
20. **В. Миланов**, Д. Стефанова, Е. Николов, Д. Шиклова, Е. Дурева. Анализ на причините за болнична смъртност при пациентите с туберкулоза. Постерна сесия „Туберкулоза”, Първи конгрес по белодробни болести, 23-25.11.2006 г., хотел „Самоков”, Боровец (първа награда за най-добър постер)
21. **В.М. Миланов**, М.И. Замфирова, Т.И. Върлева, Е.В. Бачийска, Д.И. Стефанова, А.Г. Колева, А.Г. Янева. Епидемиологична и микробиологична характеристика на случаите с мултирезистентна туберкулоза в Република България, регистрирани и съобщени за периода 2007-2009 г. Постерна сесия PS 1. Трети конгрес на Българско дружество по белодробни болести (БДББ), 03-06.06.2010 г., Новотел Пловдив (първа награда за най-добър постер)
22. В. Миланов. Актуални проблеми на контрола на туберкулозата в Европа. S 1.1. Симпозиум „Туберкулозата – настояще и бъдеще на едно старо заболяване – I част”. Четвърти конгрес на БДББ, София, 14-17.06.2012 г.
23. Владимир Миланов. Епидемиологична характеристика на детската туберкулоза в България за периода 1990-2011 г. Първи балкански симпозиум по детска пневмология, 18-20.10.2012 г., Шератон София Хотел Балкан
24. **В. Миланов**, Д. Стефанова, М. Замфирова, Т. Върлева, Е. Бачийска, А. Колева, А. Янева. Фактори, свързани с изхода от лечението на случаите с мултирезистентна туберкулоза в България за периода 2009-2011 г. OP1, Симпозиум „Туберкулозата – Terra cognita et incognita”. Пети конгрес на БДББ, 05-08.06.2014 г., „Интер Експо Център”, София (първа награда за най-добра устна презентация)
25. **В. Миланов**, Д. Стефанова, И. Еленков, Г. Михайлова. Туберкулоза като първа клинична изява на инфекция, предизвикана от вируса на човешкия имунен

- дефицит. ОР4, ТВ – устни презентации. Шести конгрес на БДББ. Конгресен център, х-л „Интернационал”, КК Златни пясъци, 09-12.06.2016 г.
26. Р. Емилова, **В. Миланов**, М. Мухтарова, М. Замфирова, А. Янева, М. Тюфекчиева, Д. Стефанова, Т. Върлева, М. Николова. Оценка на разпространението на туберкулозна инфекция сред български здравни работници чрез Интерферон-гама базиран тест. Постерна сесия 3. XV национален конгрес по клинична микробиология и инфекции, София, 17-19 май 2017 г., Парк-хотел „Москва“
 27. Яна Тодорова, Радослава Емилова, **Владимир Миланов**, Мария Замфирова, Тонка Върлева, Мария Николова. Комбинираният IL-17 и IL-22 цитокинов профил характеризира ефективността на МТВ-специфичния имунен отговор. VI Национална конференция на Южнобългарското дружество по инфекциозни болести, епидемиология и паразитология (ЮБДИБЕП) „ХИВ/СПИН. Екзотични инфекциозни и паразитни болести”, Цигов Чарк, 1-3 юни 2018 г.
 28. Я. Тодорова, Р. Емилова, **В. Миланов**, М. Замфирова, М. Тюфекчиева, Т. Върлева, М. Николова. Комбинираната неспецифично стимулирана секреция на IL-1, IL-17 и IL-22 разграничава лица с различен отговор към МТВ инфекция: пилотно проучване. Постерна сесия 1. XVI национален конгрес по клинична микробиология и инфекции, София, 10-12 май 2018 г., Парк-хотел „Москва“
 29. **В. Миланов**, Д. Стефанова, Р. Емилова, М. Мухтарова, М. Замфирова, М. Тюфекчиева, Т. Върлева, Н. Гешева, А. Михайлова, Е. Наумова, М. Николова. Честота на инфекцията с *Mycobacterium tuberculosis*, установена с Интерферон гама освобождаващи тестове, сред медицинските специалисти в лечебните заведения по пневмо-фтизиатрични заболявания в България. Устни презентации, ОР10. Седми конгрес на БДББ. Конгресен център, х-л „Интернационал”, КК Златни пясъци, 18-21.10.2018 г. Торакална медицина, Том X, бр. 1, прил. 1, октомври 2018. ISSN 1313-9827 (първа награда за най-добра устна презентация)
 30. **В. Миланов**, Д. Стефанова, Д. Вълев, Д. Иванова, М. Василева, Г. Александрова, Д. Костадинов. Използване на Xpert Mtb/RIF за диагноза на туберкулозата в МБАЛББ „Св. София” ЕАД, София. Постерна сесия, PS6. Седми конгрес на БДББ. Конгресен център, х-л „Интернационал”, КК Златни пясъци, 18-21.10.2018 г. Торакална медицина, Том X, бр. 1, прил. 1, октомври 2018. ISSN 1313-9827 (първа награда за най-добър постер)