

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ
МБАЛББ „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**

Научни ръководители:

Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм

Доц. д-р Донка Иванова Стефанова, дм

София, 2018 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	3
Въведение.....	6
Литературен обзор.....	7
Епидемиологични данни за туберкулозата, MDR-TB и XDR-TB по света и в Европейския регион на СЗО.....	8
Епидемиология на туберкулозата и на MDR-TB в България.....	11
Механизми на развитието на туберкулозата с лекарствена резистентност.....	14
Рискови фактори за развитие на резистентност.....	17
Микробиологична диагностика на туберкулозата.....	19
Подходи в диагностицирането на MDR-TB и XDR-TB.....	22
Основни групи противотуберкулозни лекарствени продукти.....	23
Научни проучвания в областта на контрола на MDR-TB и XDR-TB.....	27
Контрол на резистентната туберкулоза и научни проучвания в България във връзка с дисертационния труд.....	30
Изводи от литературния обзор.....	37
Цел и задачи.....	38
Материали и методи.....	39
Резултати и обсъждане.....	51
Изводи.....	108
Научно-теоретични приноси.....	110
Приноси с приложен характер.....	111
Използвана литература.....	112

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
Е (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)
Н (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	Левофлоксацин
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; МОТТ – Mycobacteria Other Than Tuberculosis)
НТП	Национална туберкулозна 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	Теоацетазон
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

Туберкулозата е една от най-древните болести, познати на човечеството. Предшествениците на причинителя на заболяването, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), са се появили преди повече от 3 милиона години [1]. Съвременни генетични проучвания на 259 щамове на *M. tuberculosis* от различни региони на Земята показват, че туберкулозният бактерий и човекът са съжителствали преди повече от 70 000 години в Африка и заедно са се развивали и мигрирали в останалите континенти. Разпространението на туберкулозата е било благоприятствано от появата на големи селища и струпването на много хора на едно място, което улеснило и увеличаване на вирулентните щамове [2]. През 2007 г. в Западна Турция антрополози под ръководството на проф. Джон Капълман от Тексаския университет в Остин откриват дефекти на черепната кост на млад мъж от вида *Homo erectus*, свидетелстващи, че той е боледувал от туберкулозен лептоменингит. Според експертите, мъжът принадлежал към групата на първите праисторически хора, преселили се от Африка [3].

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 броя на болните с туберкулоза. Този „ренесанс“ се дължи на развитието на HIV/СПИН-епидемията, на **появата на резистентни туберкулозни щамове към противотуберкулозните лекарства**, на подценяване на проблема от страна на медицинската общност и на правителствата, висок процент на скрита болестност и на хронични форми на заболяването. Задържането и увеличаването на заболяемостта се дължи предимно на:

- недостатъчна ефективност на лечебните структури за туберкулоза, особено в наблюдението на лечението на пациентите;
- приложение на нестандартизирани лечебни режими;
- липса на наблюдение и информационна система за управление и точна оценка на изхода от лечението на пациентите с туберкулоза;

- неадекватна политика за реформа в здравния сектор, ограничен бюджет за здравеопазване и произтичаща от това недостатъчна финансова подкрепа за лечебните заведения, осъществяващи грижи за пациентите 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. През 1995 г. СЗО лансира **Стратегия за пряко наблюдавано лечение на туберкулозата в съкратени срокове**, наречена **DOTS** (Directly Observed Treatment, Short course), разработена от *Karel Styblo* (1921-1998).

Пет компонента се приемат за ключови при успешното прилагане на DOTS:

1. Непрекъснатата правителствена подкрепа за превръщане на контрола на туберкулозата в национален приоритет, неделима част от националната здравна система.

2. Достъп до качествено микробиологично изследване на храчки за откриване на случаите с туберкулоза, със специално внимание сред високорисковите групи.

3. Стандартизирано лечение в съкратени срокове, включително пряко наблюдение на лечението поне през първите два месеца от курса на лечение.

4. Непрекъснато снабдяване с лекарства с гарантирано качество и предоставянето им безплатно на пациентите.

5. Система за регистриране и съобщаване, позволяваща оценка на изхода от лечението за всички пациенти и изпълнението на програмата като цяло – основа за мониториране на Националната туберкулозна програма [4].

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

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

Проблемът пред съвременния контрол на туберкулозата се свързва със **зачестяването на случаите с MDR-TB (мултирезистентна туберкулоза,** едновременно към най-ефективните противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред – Рифампицин и Изониазид) – въведена като понятие в началото на 90-те години на 20-и век [5], понастоящем тя се открива във всички страни, които провеждат изследвания за лекарствена чувствителност, т.е. представлява предизвикателство от глобален характер пред всички страни по света, поради начина си на предаване, възможността за лесно придвижване на групи население, включително на пациенти, които може да не знаят за заболяването си, и недостатъчните мерки за инфекциозен контрол [6]. 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),** регистрирана за първи път през 2006 г. в Южна Африка при HIV-позитивни пациенти.

Значимостта на проблема MDR-TB се обуславя и от необходимостта от ангажиране на значителни финансови средства за диагностика и лечение на тази форма на туберкулозата.

Епидемиологични данни за туберкулозата, MDR-TB и XDR-TB, по света и в Европейския регион на СЗО

Според изчисления на СЗО, през 2017 г. от туберкулоза са заболели 10 млн. души с ниво на разпространение от 133 случая на 100 000 население. Отчита се тенденция за задържане и слабо намаляване на разпространението на заболяването в сравнение с 2016 г. (140 на 100 000 население). В 8 страни: Индия (28%), Китай (9%), Индонезия (8%), Филипините (6%), Пакистан (5%), Нигерия (4%), Бангладеш (4%) и Южна Африка (3%), са регистрирани две трети от всички случаи по света. Случаите с коинфекция HIV/туберкулоза са 920 000 души (9% от всички заболели, от които 72% са в Африка). От починалите от туберкулоза 1.3 млн. случаи през 2017 г., 1 млн. души са с HIV-негативен статус и 300 000 са HIV-позитивни лица. Успехът от лечението (излекуваните и завършилите лечението) за регистрираните през 2016 г. в глобален мащаб 5.9 млн. нови случаи и рецидиви с туберкулоза е 82%.

По данни на СЗО, през 2017 г. на 24% от регистрираните нови и на 70% от случаите на повторно лечение за туберкулоза са проведени изследвания с Хpert MTB/RIF за **резистентност към Рифампицин (RR-TB)** – предшественик на MDR-TB, което отразява разширяването на употребата на това молекулярно-генетично изследване за бърза диагностика на заболяването [8].

През 2017 г. са регистрирани 558 000 случаи с RR-TB, от които 460 000 са с MDR-TB (82%).

Предшестващото, но неефективно лечение за туберкулоза е важна предпоставка за развитие на лекарствена резистентност. **Случаите с MDR-TB съставляват 3.5% от новите случаи и 18% от тези с предшестващо лечение за туберкулоза.** Почти половината от тях (47%) са в Индия (24%), Китай (13%) и Руската федерация (10%). Смъртните случаи с MDR-TB по изчисления на СЗО са 230 000.

През 2017 г. общо 139 114 случаи с MDR-TB са започнали терапия, едва 25% от прогнозираните – слабо повишение в сравнение с 2016 г. (129 689 души);

От кохортата от 114 180 пациенти с MDR/RR-TB, започнали лечение през 2015 г., изходът от лечението след 24 месеца е, както следва:

- успех от лечението (излекувани + завършили лечението) – 55%;
- починали – 15%;
- неуспех от лечението – 8%;
- отпаднали от проследяване (прекъснали лечението) – 14%;
- недокументиран изход от терапията – 7%.

До края на 2017 г. **случаи с XDR-TB** са регистрирани в 127 страни по света; те съставляват **8.5% от всички случаи с MDR-TB.**

Сред 8 399 пациенти с XDR-TB, започнали лечение през 2015 г. в 52 страни, 24 месеца след началото на терапията се отчитат следните резултати:

- само 34% са с успех от лечението;
- починалите са 26%;
- 19% са с неуспех от лечението;
- 21% са отпаднали от проследяване или са с недокументиран изход от лечението [7].

В Европейския регион на СЗО, който обхваща 54 страни, вкл. бившите съветски републики в Централна Азия, през 2016 г. по изчисления на Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) пациентите с туберкулоза са 290 000 (31.6 случая на 100 000 население), което съставлява 3% от всички болни по света. Отчита се намаляване на случаите с 13 000 в сравнение с 2015 г. От тях 83% са съсредоточени в 18-те страни с висок приоритет (предимно страни от Източна Европа и Централна Азия, вкл. България, Румъния и Балтийските републики), където средното разпространение на заболяването е 60.4 случая на 100 000 население, около 5 пъти повече от това в Западна Европа. Случаите с коинфекция HIV/туберкулоза съставляват средно 12% от всичките в региона: 5.9% в страните от ЕС/ЕИО и 13.1% в останалите страни. Починалите са 26 000, със значителна разлика между държавите от Западна Европа (около 1% на 100 000) до повече от 9 на 100 000 в страните с висок приоритет. Успехът от лечението при новите случаи и рецидиви на туберкулоза, започнали терапия през 2015 г., е 77.2%.

В Европейския регион се намират 9 от общо 30 страни с най-високо бреме на MDR-TB по света. През 2016 г. по изчисления на СЗО и ECDC **случаите с RR/MDR-TB са 122 000** (в интервала 110 000-134 000) и обхващат **19% от новите и 55% от случаите с туберкулоза на повторно лечение**, значително по-високи от средните нива в световен мащаб. От регистрираните 51 752 случая с RR/MDR-TB, 95.5% са започнали лечение през 2016 г. с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред.

Случаите с XDR-TB в Европейския регион на СЗО през 2016 г. съставляват **13.1% от тестваните с ТЛЧ към лекарства от втори ред** (37 663 случая) в 50 страни от региона – значително по-малък процент от регистрираните през 2015 г. (21.9%). Най-голям е процентът на XDR-TB в Беларус (45.9% от всички случаи с MDR-TB), Латвия (37.5%), Литва (23.8%), Румъния (30%) и Полша (20.5%).

От 44 703 пациенти с RR/MDR-TB, започнали лечение през 2014 г. в 41 страни от Европейския регион на СЗО, изходът от лечението след 24 месеца е, както следва:

- успех от лечението (излекувани + завършили лечението) – 54.7%;
- починали – 15.3%;
- неуспех от лечението – 12.4%;

- отпаднали от проследяване (прекъснали лечението) – 10.9%.

От 151 пациенти с XDR-TB, започнали лечение през 2013 г. в 14 страни от ЕС/ЕИО, 36 месеца след началото на терапията се отчитат следните резултати:

- 33.8% са с успех от лечението;
- починалите са 21.9%;
- 24.5% са с неуспех от лечението;
- 19.9% са отпаднали от проследяване или са с недокументиран изход от лечението [9,10].

Епидемиология на туберкулозата и на MDR-TB в България

Най-много случаи на туберкулоза в страната ни е имало в годините на и непосредствено след Втората световна война – през 1944 г. заболяемостта е била над 1 000 на 100 000 души население, а смъртността – 200-300 на 100 000. В резултат на социално-икономическото развитие в следващите години: урбанизация, прилагане на постиженията на научно-техническия прогрес в медицината, разработване на собствени програми и осигуряване на необходимите средства за комплексни противотуберкулозни мероприятия, настъпват съществени промени в епидемиологията на заболяването. Изключително важна стъпка е задължителното прилагане на БЦЖ ваксинация като първична противотуберкулозна профилактика от 1959 г. до настоящия момент в рамките на Националния имунизационен календар при всички новородени, и реимунизация на децата на 7, 11 и 17 години с отрицателен туберкулинов кожен тест (ТКТ) на Манту.

За периода 1965-75 г. се регистрира стръмно намаляване на заболяемостта от туберкулоза, което се дължи на прилагането на комплексно противотуберкулозно лечение, особено след включването на Рифампицин през 70-те години на 20-и век. След 1975 г., когато е въведена единна методика за туберкулозостатична терапия, се регистрира по-плавно намаляване на заболяемостта, като се достига до най-ниската стойност – 25.1 на 100 000 през 1990 г. [11,12,13]. Поради редица причини, свързани с настъпилите промени в страната ни след това и развитие в условия на преходен период от централизирана към пазарна икономика, се стигна до удвояване на

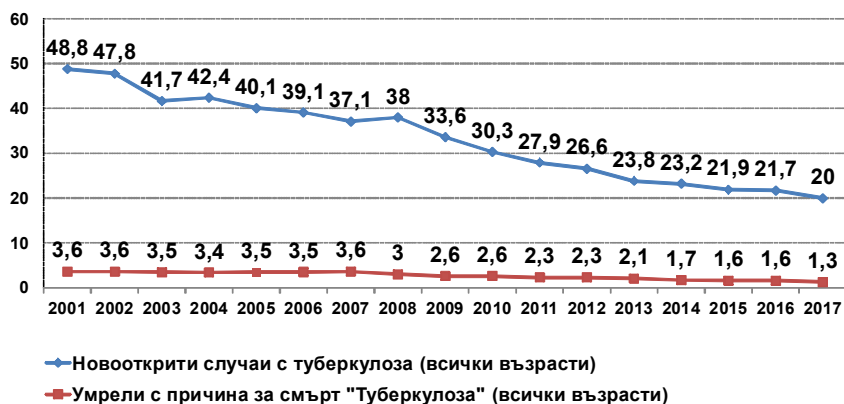
регистрираните новооткрити случаи с туберкулоза до 49.9 на 100 000 през 1998 г., последвано от бавно намаляване на заболяемостта до 2007 г.

В съответствие с предприетите мерки в световен мащаб, у нас са разработени собствени програми за контрол на това социално значимо заболяване, с прилагане на утвърдените модели и практики с цел намаляване на общественото бреме на туберкулозата. След пилотно въвеждане през 1998 г. в 4 области: Враца, Ловеч, Пловдив и Смолян, през 2003 г. България декларира, че прилага напълно компонентите и принципите в Стратегията DOTS на СЗО [14].

Страната ни заема междинно ниво в сравнение с високата заболяемост от туберкулоза в държавите от Източна Европа и Централна Азия, и ниското разпространение на заболяването в страните от Западна Европа. Благодарение на усилията, предприети в изпълнение на Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България и на Програмите за туберкулоза, финансирани от Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария, у нас се наблюдава тенденция за намаляване на заболяемостта – от 38 на 100 000 през 2008 г. до 20 на 100 000 през 2017 г. (по на НЦОЗА). Независимо от това страната ни е включена в групата на страните с висока заболяемост от туберкулоза в Европейския съюз – над 20 на 100 000 население, което налага предприемане на необходимите мерки за ограничаване на разпространението ѝ.

Смъртността от туберкулоза в България отчита всички починали с основна причина за смърт „Туберкулоза” (абсолютен брой и на 100 000 население) за съответната календарна година в съответствие с Международната статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето (МКБ), X ревизия. През 1974 г. смъртността е била 6 на 100 000 население, а до 1984 г. се отбелязва двукратно намаление до 2.9 на 100 000. За периода от 1990 г. до 2007 г. тя се движи в границите между 3.8-3.9 до 3.5 на 100 000, а след 2008 г. намалява от 3.0 до 1.3 на 100 000 през 2017 г. [12,15].

На *Фигура 1* е представена заболяемостта и смъртността от туберкулоза в България за периода 2001-2017 г. (по данни на НЦОЗА и НСИ) [15,16].



Фигура 1. Заболяемост (новооткрити случаи, всички възрасти) и смъртност от туберкулоза (умрели с причина за смърт "Туберкулоза") в България за периода 2001-2017 г. (на 100 000 население).

През 2016 г. съобщените в ECDC случаи с туберкулоза в България са 1 603, с ниво на разпространение от 22.4 на 100 000 население. Съотношението Мъже : Жени се запазва постоянно през годините – 2.0/1. Децата до 17 години са 164 (10.2%). Случаите с белодробна туберкулоза са 1 186 (74%), от които лабораторно потвърдени са 745 (62.8%) – те представляват източниците на инфекция и са епидемиологично опасни за близките и околните. Пациентите с белодробна MDR-TB са 19 (2.8% от 670 изследвани с ТЛЧ към 1-ви ред противотуберкулозни лекарствени продукти), от които през 2016 г. няма регистрирани с XDR-TB. През 2016 г. започнали лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред са 15 пациенти с MDR-TB (78.9% от регистрираните през годината).

Изследвани за HIV са 78.6% от всички пациенти с туберкулоза – от тях няма регистрирани HIV-позитивни.

При 86% от започналите терапия през 2015 г. е регистриран успех от лечението. Починалите от туберкулоза са 120 с ниво на разпространение от 1.7 на 100 000.

Изходът от лечението след 24 месеца от началото му на 44 пациенти с RR/MDR-TB, регистрирани в страната и включени на терапия с медикаменти от 2-ри ред през 2014 г., включва:

- успех от лечението (излекувани + завършили лечението) – при 22 пациенти (50%);
- починали – 13 пациенти (29.5%);
- отпаднали от проследяване (прекъснали лечението) – 7 пациенти (15.9%);
- недокументиран изход от лечението – при 2 пациенти (4.5%) [9].

Изходът от лечението след 24 месеца от началото му само на пациентите с MDR-TB (37 регистрирани през 2014 г.) е, както следва:

- успех от лечението (излекувани + завършили лечението) – при 18 пациенти (48.6%);
- починали – 12 пациенти (32.4%);
- отпаднали от проследяване (прекъснали лечението) – 5 пациенти (13.5%);
- недокументиран изход от лечението – при 2 пациенти (5.4%).

Изходът от лечението след 36 месеца от началото му на 4 пациенти с XDR-TB в България, започнали лечение през 2013 г., е следният:

- починали – 2 пациенти (50%);
- неуспех от лечението – при 1 пациент (25%);
- отпаднал от проследяване (прекъснал лечението) – 1 пациент (25%) [8].

По предварителни данни от „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата” към Министерство на здравеопазването, общият брой на болните с туберкулоза през 2017 г. в страната е 1 462 души, а честотата на разпространение по данни на НЦОЗА е 20 на 100 000 население, т.е. продължава тенденцията за намаляване на разпространението ѝ. Областите в България, в които заболяемостта е над средната за страната, са: Видин – 50.6, Габрово – 41.8, Перник – 36.4, Сливен – 29.5, Враца и София област – 29 на 100 000 [17].

Механизми на развитието на туберкулозата с лекарствена резистентност

Резистентността представлява способността на бактериите да оцеляват в присъствието на лекарствен продукт, който обичайно ги убива или инхибира растежа им. Тя е фенотипна изява. Причинява се от мутации и няма връзка с толерантността, която е условно фенотипна и се дължи на физиологичното състояние на бактериите [18].

Туберкулозата с лекарствена резистентност (DR-TB) се причинява от туберкулозни бактерии, в които се развива генетична мутация към определен лекарствен продукт (или комбинация от лекарствени продукти), вследствие на което той (те) вече не е ефективен (ефективни) срещу бактериите. Резистентността се потвърждава чрез лабораторни тестове за лекарствена чувствителност (ТЛЧ), които показват, че изолати от *M. tuberculosis* растат *in vitro* в присъствието на един или повече противотуберкулозни лекарствени продукти [19,20,21].

M. tuberculosis и другите микобактерии притежават различни механизми за вродена резистентност – предизвикателства за терапевтичното поведение и съвременната фармацевтична промишленост:

- Противотуберкулозните лекарствени продукти проникват трудно през липидния външен слой на бактериалната клетка;
- Процесът на инхибиране на растежа на бактериите трае седмици или месеци поради бавното им размножаване, поради което се изисква дългосрочно лечение;
- Лекарствените продукти достигат трудно до микобактериите, тъй като те са разположени вътреклетъчно и са заобиколени от казеозна материя [22];
- Скорошни проучвания предполагат включване на ефлукс помпи [23].

M. tuberculosis притежава способност за спонтанни, бавни, но постоянни мутации, водещи до поява на резистентни туберкулозни микобактерии. Този природен феномен е генетично обусловен и варира за различните медикаменти. Приемът на лекарства увеличава възможността за поява на този феномен. Вероятността за поява на спонтанна резистентност към отделните противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред е, както следва:

- Изониазид: 1 на всеки 10^6 клетъчни деления;
- Рифампицин: 1 на всеки 10^9 клетъчни деления;
- Стрептомицин: 1 на всеки 10^6 клетъчни деления;
- Етамбутол: 1 на всеки 10^5 клетъчни деления;
- Пиразинамид: 1 на всеки 10^5 клетъчни деления.

Появата на резистентност към различните лекарствени продукти не е свързана с определено местоположение в бактериалната хромозома. Следователно, **възможността за спонтанно възникваща мултирезистентност е изключително**

рядка. Например, тъй като вероятността за поява на спонтанни хромозомни мутации, водещи до развитие на резистентност към Изониазид, е $1/10^6$, а към Рифампицин – $1/10^9$, вероятността за поява на резистентност едновременно срещу двата медикамента е комбинация от предходните вероятности, т.е. $1/10^{15}$. Тази вероятност за естествена проява на мултирезистентност е много малка и се среща по-често при случаи с белодробна туберкулоза (напр. в каверните), където са необходими голям брой микобактерии, за да се появят щамове с MDR-TB [22]. Лекарствената резистентност е резултат от селекция на резистентни мутанти в бактериалната популация поради унищожаване на чувствителните микобактерии от противотуберкулозните лекарствени продукти. Проблемът се задълбочава ако пациентът се лекува с монотерапия или с няколко лекарства от първи ред в субоптимални концентрации – по-голямата част от бактериите загиват, но тези с мутации оцеляват, размножават се и в бактериалната популация доминират резистентните щамове, вкл. с MDR-TB [22]. Неподходящото лечение с лекарствени продукти от втори ред по гореописания механизъм може да доведе до XDR-TB – заболяване, което поставя много предизвикателства пред успешното терапевтично повлияване.

При някои нетуберкулозни микобактерии може да възникнат мутации, причинени от подвижни генетични елементи, напр. плазмиди, но мутациите в генома на *M. tuberculosis* винаги са в резултат на мутации в хромозомната ДНК [22]. *M. tuberculosis* не притежава плазмиди [23].

Основните гени в *M. tuberculosis*, които се засягат от специфични мутации за развитие на резистентност към противотуберкулозните медикаменти, са следните:

- към **Изониазид (H)**:
 - ✓ *inhA* – отговорен за кодиране на ензима **NADH енол АСР редуктаза** (при наличие на мутация е налице ниска степен на резистентност към H);
 - ✓ *katG* – отговорен за кодиране на ензима **каталаза-пероксидаза** (при наличие на мутация е налице висока степен на резистентност към H);
 - ✓ *ahpC* – отговорен за кодиране на ензима **алкил хидропероксид редуктаза**;
 - ✓ *oxyR* – отговорен за кодиране на **оксидативен стрес регулатор**;
 - ✓ *kasA* – отговорен за кодиране на ензима **β-кетоцил АСР синтаза**;

- към Рифампицин (R) – *rpoB* – отговорен за кодиране на β -субединица на РНК полимераза;
- към Пиразинамид (Z) – *pncA* – отговорен за кодиране на ензима пиразинамидаза;
- към Стрептомицин (S):
 - ✓ *rpsL* – отговорен за кодиране на субединица 12 на рибозомен протеин;
 - ✓ *rrs* – отговорен за кодиране на 16s рибозомна РНК;
 - ✓ *strA* – отговорен за кодиране на ензима аминокликозид фосфотрансфераза;
- към Етамбутол (E) – *emb A*, *emb B* и *emb C* – отговорни за кодиране на ензима арабинозил трансфераза;
- към Капреомицин (Cm) – *tlyA* – отговорен за кодиране на 268-амино ацид полипептид, сходен с хемолизин/цитотоксин *tlyA* от спирохета *Serpulina hyodysenteriae*;
- към флуорохинолони (FQ) – *gyr A* и *gyr B* – отговорни за кодиране на ензима ДНК гираза [24,25,26,27,28,29,30].

Рискови фактори за развитие на резистентност

Туберкулозата с лекарствена резистентност **винаги възниква в резултат на човешка дейност**, тъй като се проявява в хода на неадекватно лечение, причинено от: предписване на неподходящ медикамент, липса на определени лекарствени продукти или непълен и/или нередовен лекарствен прием от страна на пациента. Проучванията във всички страни показват, че пациентите, провеждали лечение, са с много по-голям риск от съхраняване на бактерии с MDR-TB (или с някаква резистентност) от новооткритите пациенти. Въз основа на обобщени данни от проучвания в различни страни по света, разпространението на MDR-TB е <3% сред новооткритите пациенти и >15% за пациентите с предшестващо лечение. Усилия следва да се съсредоточат на първо място за откриване на случаите с MDR-TB сред пациентите с предшестваща терапия, особено тези с неуспех от повторно лечение, следвани от случаите с неуспех от първоначален режим с медикаменти от първи ред, рецидивите и случаите на лечение след прекъсване.

Основните рискови фактори, които допринасят за развитието на резистентност, са следните:

- **Генетични фактори** (описани по-горе);
- **Неадекватно лечение:** монотерапия с един лекарствен продукт, неадекватен режим, включващ лекарствени продукти от първи ред, добавяне само на един лекарствен продукт към терапевтичен режим, довел до неуспех от лечението, промени в бионаличността на някои от лекарствените продукти, могат да доведат до развитие на MDR-TB. Един от вариантите на неадекватно лечение е свързан с режимите на интермитентно приложение на лекарствените продукти (два или три пъти седмично) – въпреки че липсват категорични доказателства, връзка с развитие на резистентност може да се подозира при нередовен прием на лекарствените продукти в терапевтични схеми, където всяка доза е важна. По-голяма е вероятността за появата ѝ при прилагане на такъв режим без пряко наблюдение на приема на медикаментите през целия курс на лечението, особено по време на интензивната фаза;
- **Неадекватно придържане** към лечението при лица с психични заболявания, наркотична зависимост, лоши битови условия, алкохолизъм и др.;
- **Други рискови фактори:**
 - ✓ **Вирус на човешкия имунен дефицит (HIV)** – съществуват ограничени данни за връзка между HIV и DR-TB. Няколко проучвания в САЩ и Европа установяват асоциация с нозокомиално предаване; в Субсахарна Африка, където разпространението на HIV е много високо, такава връзка не е документирана. Необходимо е стриктно прилагане на мерки за инфекциозен контрол за предотвратяване случаите на вътреболнични микроепидемии в лечебните заведения, осъществяващи грижи за тези случаи;
 - ✓ **Страна на произход** – в страните с ниско разпространение на туберкулоза в Западна Европа и САЩ данните за месторождение са основен индикатор при регистриране на случаите с туберкулоза. В тях разпространението на заболяването е много по-високо сред мигрантите в сравнение с коренните жители, родени в съответната страна. Същото се отнася и за случаите с MDR-TB;
 - ✓ Съществуват данни за повишен риск от развитие на MDR-TB при пациенти, лекувани в частния сектор, регистриране на недостатъчни количества

лекарствени продукти, липса на медикаменти с гарантирано качество и бионаличност, случаи с придружаващи заболявания, предполагащи малаборбция, и др.;

- **Рискови фактори за XDR-TB** – твърде малко са проучванията по темата, тъй като понастоящем броят на случаите с XDR-TB е относително малък. Очевидно недостатъчно добрата организация на поведение при случаите с MDR-TB играе важна роля в развитието на XDR-TB, а общата продължителност на предшестващото лечение с лекарствени продукти от втори ред се определя като основен рисков фактор. Екстензивна резистентност се проявява по-често при широк и неконтролиран достъп до лекарствени продукти от втори ред, особено на флуорохинолони и инжекционни медикаменти [31].

Микробиологична диагностика на туберкулозата

Микробиологичното изследване за туберкулоза е ключов компонент в диагностиката на заболяването и определянето на резистентността към противотуберкулозните лекарствени продукти, тъй като само чрез микробиологичните методи може да се изолира, идентифицира и определи лекарствената чувствителност/резистентност на всеки конкретен щам *M. tuberculosis*, както и да бъде мониториран отговорът към лечението на всеки пациент.

Микроскопско изследване

Въпреки новите достижения в микробиологията на туберкулозата, лабораторната диагностика, както и преди, се базира на микроскопското изследване на оцветени препарати на храчка. Тази методика е проста, евтина, бърза и позволява да се открият именно тези болни, които представляват източник на инфекцията, т.е. поддържат епидемиологичния риск. Към момента не съществува друга методика, която равностойно да замени микроскопското изследване на храчка.

Чувствителността на микроскопското изследване на храчка представлява способността на метода да открие заболяването сред популацията от лица с действителни данни за туберкулоза, т.е. „действително положителните”. Той зависи от формата на поражение, типа и количеството на клиничните проби, вида на

микобактериите и опитността на лабораторния специалист. Минималното количество киселинно устойчиви микобактерии (КУБ), което трябва да се съдържа в хрчката, за да се позитивира резултатът от микроскопското изследване, трябва да бъде между 5 000 до 10 000 микроорганизма в 1 мл. В хрчките на болните от белодробна туберкулоза (особено при наличие на каверни) се съдържат значително количество КУБ, което позволява лесно да бъдат открити при микроскопско изследване. Чувствителността на микроскопското изследване на хрчка е ниска при извънбелодробна локализация на туберкулозния процес, при туберкулоза у децата, както и при заболявания, предизвикани от нетуберкулозни микобактерии.

Специфичността на микроскопското изследване на хрчка представлява способността на метода да не открива заболяването при пациенти, които нямат даденото заболяване, т.е. „истински отрицателните” индивиди. Тя обикновено превишава 98%. Необходимо е ясно да се разграничат две ситуации:

- Когато в пробата хрчка КУБ отсъстват, а резултатът е положителен (т.е. получава се „фалшиво положителен резултат”);
- Когато в пробата хрчка има КУБ, а резултатът е отрицателен при културелното изследване (т.е. получава се фалшиво отрицателен резултат на културелното изследване).

Културелно изследване

Окончателната диагноза „Туберкулоза” може да бъде поставена само на основание резултатите от културелното изследване. Дългото генерационно време при *M. tuberculosis* – от 18 до 24 часа, изключителната вискателност на микроорганизма, както и присъствието в хрчките на съпътстваща неспецифична бактериална флора, налагат някои особености при култивиране на тези микроорганизми. Използват се богати хранителни среди, култивирани от 6-8 седмици след предварителна обработка на хрчката, т.нар. деконтаминация. В зависимост от вида на хранителните среди и използвания метод на деконтаминация на хрчката, *M. tuberculosis* може да бъде изолиран, дори при много ниското му присъствие в материала, напр. 10 жизнеспособни бактерии. Културелното изследване позволява да се увеличи броя на новоизолираните бацилоотделители, нерядко с 30-50%. Освен това с културелното

изследване диагнозата може да бъде поставена в ранните стадии на заболяването, докато още болният не представлява опасност за обкръжаващите го. Методите за деконтаминация и култивиране трябва да бъдат унифицирани и стандартизирани за цялата страна, което да осигури оптимална възможност за по-бързо и надеждно изолиране на причинителя на туберкулозата, както и да се намали броя на контаминирани посевки от съпътстващата неспецифична флора, т.е. да се влезе в рамките между 2-5% контаминация.

Културелно изследване се провежда в следните случаи: паралелно с микроскопското изследване на храчката на пациента, суспектен за туберкулоза; при пациенти с клинични и рентгенологични данни за туберкулоза, при повторно отрицателно микроскопско изследване; за контролно изследване на болните, неповлияващи се от терапията; при групите с повишен риск – контактни на болни от туберкулоза, лабораторен и друг медицински персонал, осъществяващи наблюдение на болни с резистентна туберкулоза; при диагноза на извънбелодробна туберкулоза.

Определяне на чувствителността към лекарствени продукти

Определянето на чувствителността на конкретните изолирани щамове *M. tuberculosis* към противотуберкулозни лекарствени продукти има съществено значение в епидемиологичен аспект. Разпространението на т.нар. „първична резистентност”, е добър показател за ефективността на работата на ЛЗ, а също може да бъде основание за избора на схемата на лечение при осъществяване на НТП. Увеличаване на честотата на лекарствената резистентност сред болните, които вече са провеждали лечение за туберкулоза, т.нар. „придобита резистентност”, най-често е показател за пропуски в реализацията на НТП. Определяне на чувствителността на конкретните изолирани щамове към лекарствените продукти може да има съществено значение и за отделния болен, при лечението на когото се наблюдават незадоволителни резултати или се отбелязва рецидив на заболяването. Връзката между микробиолога и лекуващия лекар (пневмофтизиатър) трябва да е непрекъсната в хода на провежданото лечение на туберкулозата.

Определяне на чувствителността на туберкулозните щамове се прави при новооткрити бацилоотделители, при пациенти, неповлияващи се от терапията, и при пациенти с рецидив и на повторно лечение.

Всеки резистентен щам трябва да се изпраща в Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза за потвърждение.

Видова идентификация

Видовата идентификация до *M. tuberculosis* complex се осъществява по описаните методи в лабораториите, осъществяващи културелно изследване –чрез определяне чувствителността на МТВ към пара-нитробензоена киселина (pNBA) или с комерсиален имунохроматографски тест BD MGIT TBc Identification Test. [32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43].

Подходи в диагностицирането на MDR-TB и XDR-TB

В зависимост от наличието на риск за развитие на MDR-TB се обособяват следните категории случаи:

- **Случаи с умерен риск:**

- ✓ С положителни микроскопски изследвания след два месеца лечение с лекарствени продукти от първи ред (Случаите с положителни микроскопски изследвания след два месеца лечение **и клинично влошаване** следва да се считат за случаи с **висок риск**);

- ✓ Рецидиви след лечение с лекарствени продукти от първи ред;

- ✓ Завръщане след отпадане от проследяване на лечение с лекарствени продукти от първи ред;

- ✓ Контактни в семейството на пациент, починал по време на лечение за туберкулоза;

- ✓ Пациенти с новооткрита туберкулоза, идващи от региони с високо разпространение на MDR-TB (Няма категорични критерии за „региони с високо разпространение на MDR-TB”, но се приема, че при честота на MDR-TB над 3% от

новооткритите случаи с туберкулоза следва да се мобилизират всички ресурси за прилагане на ТЛЧ при всички пациенти);

✓ Медицински специалисти с новооткрита туберкулоза, които са в контакт с различни категории пациенти с туберкулоза;

- **Случаи с висок риск:**

- ✓ Контактни в семейството на пациенти с MDR-TB;

- ✓ Неуспех от лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред;

- ✓ Наличие на лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред в анамнезата на пациент с туберкулоза.

В съвременните условия повечето от страните по света, в които съществуват диагностични възможности, възприемат стратегията: **„Универсално прилагане на ТЛЧ”, т.е. тестване на всички пациенти с активна туберкулоза за лекарствена резистентност още в началото на лечението.**

Тестване за резистентност към противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред (за наличие на XDR-TB) следва да се прилага при следните групи пациенти:

- В страните, които разполагат с капацитет за ТЛЧ към лекарствени продукти от втори ред, всички пациенти, диагностицирани с MDR-TB, трябва да бъдат тествани за XDR-TB;

- При ограничен капацитет за тестване, ТЛЧ към лекарствени продукти от втори ред се провеждат при пациенти с рискови фактори за XDR-TB:

- ✓ Постоянно положителни микроскопски или културелни изследвания след осем месеца лечение за MDR-TB;

- ✓ Близък контакт с лице с документирана XDR-TB;

- ✓ Близък контакт с пациент с MDR-TB с неуспех от лечението;

- ✓ Пациенти с хронична туберкулоза с анамнеза за употреба на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред [44].

Основни групи противотуберкулозни лекарствени продукти

Класовете противотуберкулозни лекарствени продукти традиционно се делят на лекарствени продукти от първи и втори ред, като основните лекарствени продукти

от първи ред са изониазид, рифампицин, пиразинамид, етамбутол и стрептомицин. В медицинската практика често се използва тази класификация, но в съответствие с препоръките на СЗО се използва и групова система, според която лекарствените продукти се разделят на пет групи въз основа на ефикасността, свойствата, опита от употребата и класа им.

Таблица 1 представя групите противотуберкулозни лекарствени продукти, действието им, дозирането им при възрастни и подрастващи, и нежеланите лекарствени реакции [43,44,45].

Таблица 1. Групи противотуберкулозни лекарствени продукти, действие, дозиране при възрастни и подрастващи, нежелани лекарствени реакции.

Лекарствен продукт, (съкращение) (лекарствена форма)	Лекарствен клас/ Действие	Обичайна дневна доза при възрастни и подрастващи	Нежелани лекарствени реакции
--	---------------------------	--	------------------------------

ГРУПА 1: Перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред

Изониазид (H) (100, 300 mg)	Бактерицидно	300 mg при ежедневен прием; 900 mg при приложение 2 или 3 пъти седмично	Обичайни: хепатит, периферна невропатия. По-редки: гинекомастия, обриви, психоза, припадъци.
Рифампицин (R) (150, 300 mg)	Рифамицини/ Бактерицидно	600 mg	Обичайни: оранжево оцветени биологични течности, преходно повишени трансаминази, хепатит, стомашно-чревни нарушения. По-редки: холестатична жълтеница.
Рифабутин (Rfb) (150 mg)	Рифамицини/ Бактерицидно	300 mg	Не е в Списъка на СЗО за основни лекарствени продукти, но в много страни се използва рутинно при HIV- позитивни пациенти, които провеждат лечение с протеазни инхибитори
Етамбутол (E) (100, 250, 400 mg)	Бактериостатично в обичайни дози (15 mg/kg)	15-25 mg/kg	Обичайни: обикновено се понася добре. По-редки: неврит на зрителния нерв, стомашно-чревни нарушения, артрит/артралгия.
Пиразинамид (Z) (500 mg)	Бактерицидно	15-40 mg/kg	Обичайни: артрит/артралгии, хепатотоксичност, хиперурикемия, стомашно-чревни нарушения. По-редки: нарушен диабетен контрол, обриви.

ГРУПА 2: Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти

Амикацин (Am) (флакон 1 g)	Аминогликозиди/ Бактерицидно	15-20 mg/kg	Обичайни: Болка на мястото на инжектиране; протеинурия; електролитни нарушения (по-често при Sm); кохлеарна ототоксичност (загуба на слуха, дозозависима до кумулативни и пикови концентрации, повишен риск
Канамидин (Km) (флакон 1 g)			
Стрептомицин (S) (флакон 1 g)			

Капреомицин (Cm) (флакони 1 g)	Полипептиди/ Бактерицидно		при бъбречна недостатъчност, може да бъде необратима). По-редки: нефротоксичност (дозозависима до кумулативни и пикови концентрации, повишен риск при бъбречна недостатъчност, често необратима); периферна невропатия; обриви; вестибуларна токсичност (гадене, повръщане, виене на свят, атаксия, нистагъм); еозинофилия; ототоксичност.
-----------------------------------	------------------------------	--	--

ГРУПА 3: Флуорохинолони

Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 mg)	Бактерицидно	800 mg	Обичайни: обикновено се понасят добре, с добра абсорбция. По-редки: диария, замайване, стомашно-чревни нарушения, главоболие, безсъние, фоточувствителност, обриви, вагинит, тендинит, психоза, припадъци (проявите от страна на ЦНС се срещат предимно в напреднала възраст).
Левифлоксацин (Lfx) (250, 500 mg)		750-1 000 mg	
Моксифлоксацин (Mfx) (400 mg)		400 mg	
Гатифлоксацин (Gfx) (400 mg)		400 mg	

ГРУПА 4: Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред

Етионамид (Eto) (250 mg)	Тиамиди/ Може да са бактерицидни или бактериостатични в зависимост от чувствителността и концентрациите в мястото на инфекцията	500-1 000 mg	Обичайни: стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, диария, коремни болки, загуба на апетит); промяна на вкуса (метален вкус); хипотиреоидизъм (особено когато се приема с ПАСК). По-редки: артралгии, дерматит, гинекомастия, хепатит, импотентност, периферна невропатия, фоточувствителност.
Протионамид (Pto) (250 mg)			
Циклозерин (Cs) (250 mg)	Бактериостатично	500-1 000 mg	Обичайни: неврологични и психични нарушения, вкл. главоболие, раздразнителност, нарушения в съня, агресия, тремор. По-редки: Психоза, периферна невропатия, припадъци (повишен риск от прояви от страна на ЦНС при едновременно приложение с алкохол, H, Eto или други централно действащи лекарства), свръхчувствителност.
Пара-аминосалицилова киселина (ПАСК) (PASER®) (прахчета 4 g)	Бактериостатично	8-12 g	Обичайни: стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, диария); свръхчувствителност; хипотиреоидизъм (особено когато се приема с Eto). По-редки: хепатит, електролитни нарушения.
Натриева сол на ПАСК (PAS)	Дозирането може да се различава в зависимост от лекарствената форма и указанията на производителя. Да се провери дозата, която се препоръчва от производителя.		

ГРУПА 5: Противотуберкулозни лекарствени продукти с ограничени данни за ефикасност или дългосрочна безопасност (включва и новите лекарствени продукти)

Бедаквилин (Bdq)	Диарилкинолин	400 mg веднъж дневно за 2 седмици, след което	Обичайни: стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, коремна болка, загуба на апетит); ставни болки;
---------------------	---------------	---	--

		200 mg 3 пъти седмично за 22 седмици	главоболие. По-редки: удължаване на QT-интервала на ЕКГ, хиперурикемия, натрупване на фосфолипиди в телесни тъкани, повишени трансминази, гръдна болка, кръвохрачене; повишен риск от панкреатит.
Деламанид (Dlm)	Нитро-дихидроимидазооксазол	100 mg два пъти дневно за 6 месеца	Задължително е редовното ЕКГ-мониториране по време на лечението поради опасност от удължаване на QT.
Линезолид (Lzd)	Оксазолидинон Употреба предимно при XDR-TB	600 mg След няколко месеца може да се наложи спиране поради нежелани лекарствени реакции.	Обичайни: диария и гадене. По-редки: потискане на костния мозък (намалени нива на белите кръвни клетки и / или анемия); лактацидоза; зрителна и периферна невропатия (могат да са необратими).
Клофазимин (Cfz)	Риминофеназин	200 mg дневно за 2 месеца, последвано от 100 mg дневно	Обичайни: Оранжево-червено оцветяване на кожата, конюнктивите, роговиците и телесните течности; суха кожа, сърбеж, обриви, ихтиоза, ксероза; стомашно-чревни оплаквания; фоточувствителност. По-редки: ретинопатия, изразена коремна симптоматика, кървене и чревна непроходимост; удължаване на QT-интервала.
Амоксицилин/ Клавуланова киселина (Amx/Clv)	Пеницилин/бета-лактамен инхибитор	80 mg/kg, разделен на два приема	Обичайни: диария и коремен дискомфорт – най-чести; гадене и повръщане. По-редки: Свръхчувствителност и обриви.
Имипенем/Циластатин (Ipm/Cln) Меропенем (Mpm)	Карбапенем	1 000 mg венозно на всеки 12 часа	Обичайни: диария, гадене или повръщане. По-редки: припадъци (свързани с инфекция на ЦНС, по-слабо изразени при Меропенем), сърцебиене, псевдомембранозен колит.
Висока доза Изониазид (Висока доза H)	Бактерицидно или бактериостатично в зависимост от чувствителността и концентрациите в мястото на инфекцията	16-20 mg/kg дневно.	Обичайни: стомашно-чревни оплаквания (гадене, повръщане, диария, коремни болки, загуба на апетит); промяна на вкуса (метален вкус); хипотиреоидизъм (особено когато се приема с ПАСК). По-редки: артралгии, дерматит, гинекомастия, хепатит, импотентност, периф. невропатия, фоточувствителност.
Кларитромицин (Clr)	Макролид/ Неясна роля при MDR-TB; активен срещу MOTT (особено MAC)	500 mg два пъти дневно	Обичайни: диария, гадене, промяна във вкуса, диспепсия, коремна болка / дискомфорт, главоболие, рядко алергични кожни реакции, чернодробна токсичност, удължаване на QT-интервала, псевдомембранозен колит, загуба на слуха.
Тиаоацетазон (Thz)	Слабо бактериостатично/ Неясна роля при MDR-TB; обикновено не се използва.	150 mg	Обичайни: гадене, повръщане, диария, загуба на апетит, кожни обриви, болки по ставите и мускулите, невропатия. Редки: тежка кожна свръхчувствителност (вкл. синдром на Stevens-Johnson), припадъци, промени в настроението, хепатит, потискане на костния мозък. Противопоказан при пациенти с HIV.

Повече от 40 години след въвеждане на последния противотуберкулозен лекарствен продукт (Рифампицин), през последните години са проведени задълбочени проучвания с цел откриване на нови медикаменти. На вниманието на медицинската общност вече са налице: **Бедаквилин (Bdq)**, официално одобрен от U.S. FDA и препоръчан от СЗО за използване при лечение на DR-TB [46,47,48], и **Деламанид (Dlm)**, разрешен от Европейската агенция по лекарствата (EMA) при възрастни с белодробна MDR-TB при условие, че са необходими допълнителни проучвания за дългосрочната му ефективност [49,50].

След 2016 г. СЗО неколкосткратно актуализира препоръките си по отношение на групирането на противотуберкулозните лекарствени продукти за лечение на MDR-TB и XDR-TB при изготвянето на терапевтичните режими, като се вземат под внимание резултатите от използването им и типа резистентност на туберкулозните бактерии. Налице са възможности за провеждане на терапевтични режими в съкратени срокове и разширено използване на Mfx, Bdq, Dlm, Lzd, карбапенеми и лекарствените продукти от група 5 [51,52,53,54,55,56,57,58,59].

Научни проучвания в областта на контрола на MDR-TB и XDR-TB

В глобален мащаб MDR-TB представлява диагностичен, терапевтичен и социален проблем поради начина си на предаване, възможността за лесно придвижване на групи население, включително пациенти, които може да не знаят за заболяването си, и недостатъчните мерки за инфекциозен контрол. Независимо от предприетите усилия за превенция и контрол на тази изключително опасна форма на туберкулозата на ниво отделни страни и региони, не е възможно да се постигнат значими резултати без обединяване на усилията за предотвратяване на развитието и разпространението ѝ [60].

Микробиологичната диагностика е един от най-значимите компоненти на контрола на туберкулозата, тъй като чрез нея се установява етиологичната диагноза на заболяването и се мониторира отговорът на пациентите към лечението. Тя е ценен източник на оперативна информация за целите на епидемиологичния надзор на туберкулозата и трябва да се осъществява от добре структурирана и функционираща лабораторна мрежа с различни нива на диагностика. Съвременните

предизвикателства пред лабораторните структури са свързани с повишаването на капацитета им, прилагане на стандартизирани методи за поставяне на диагнозата “MDR-TB” и “XDR-TB” [31,61] и усъвършенстване на системата за контрол на качеството на микробиологичната диагностика.

В условията на ограничени ресурси възможностите за набавяне на необходимите средства понастоящем се реализират чрез успешното кандидатстване на отделните страни пред Глобалния фонд за борба със СПИН, туберкулоза и малария, и пред Комитета „Зелена светлина” (GLC – Green Light Committee) към „Партньорството за спиране на туберкулозата” за осигуряване на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред с доказано качество и на преференциални цени [62].

Епидемиологичната и микробиологична характеристика на пациентите с M/XDR-TB, резултатите от лечението, данните за факторите, свързани с неблагоприятния терапевтичен изход от лечението и смъртността им в глобален мащаб, са обект на различни проучвания, мета-анализи и доклади [63].

Според Espinal и сътр. [64] предшестващото, но неефективно лечение за туберкулоза е важна предпоставка за развитие на лекарствена резистентност. Този извод се потвърждава и в анализа на изхода от лечението на пациентите с туберкулоза в ЕС/ЕИО, проведен от Manissero и сътр. [65], които установяват, че предшестващото лечение за туберкулоза е един от най-важните рискови фактори за развитие на MDR-TB.

Law и сътр. [66] предполагат, че младата възраст е независим фактор за развитие на MDR-TB сред пациентите с предшестващо лечение.

Успехът от лечението на пациентите с MDR-TB в мета-анализа на Ahuja и сътр. [67] е общо 54%; в проучването на Johnston и сътр. [68] – 62%, с изключване на случаите с XDR-TB; на Orenstein и сътр. [69] – 64% за пациентите, получаващи индивидуализирани лечебни режими, и 54% за получаващите стандартизирани режими, но не са включени XDR-TB кохорти.

Резултатите от мета-анализ, проведен от Falzon и сътр. [70], показват, че успехът от лечението е по-висок при пациентите с MDR-TB, инфектирани с щамове без допълнителна резистентност към лекарства от 2-ри ред, в сравнение с тези с резистентност само към FQ, само към инжекционни препарати или с XDR-TB.

В мета-анализ на Jacobson и сътр. [71], XDR-TB е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход от лечението.

В анализ на изхода от лечението на втората кохорта от 43 пациенти с MDR-TB в Иран за периода 2002-2006 г. Masjedi и сътр. [72] установяват успех от лечението при 67.5% от случаите, смъртност в 18.6% и неуспех – при 14% от започналите терапия, като смъртността е по-висока при пациентите, при които се е наложила промяна в терапевтичния режим поради странични лекарствени реакции.

При 979 пациенти с MDR-TB, лекувани в Латвия за периода 2000-2004 г. Leimane и сътр. [73] 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%. Пациентите с XDR-TB за периода (n=48) са с 38% успех от лечението, 8% починали, 6% прекъснали и в 48% е регистриран неуспех от терапията. При пропорционален анализ на рискове, неблагоприятният изход от лечението се свързва с наличието на XDR-TB, пенсионна възраст, двустранни кавитации на рентгенография и предишно лечение за MDR-TB при пациентите над 55 години.

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 [74] установяват, че рисковите фактори за неблагоприятен изход от лечението на MDR-TB са наличието на HIV инфекция, предишно лечение за туберкулоза, резистентност към Офлоксацин и положително микроскопско изследване в началото на лечението. Предиктивните фактори за неблагоприятен изход при XDR-TB са местоживеене в градовете и положително микроскопско изследване в началото на лечението.

В мета-анализ на Sotgiu и сътр. [75] върху ефикасността, безопасността и толерантността към Линезолид, включен в лечебните режими на 121 пациенти с MDR-TB и XDR-TB, се установява, че лекарственият продукт има отлична ефикасност (81.8% успех от лечението), но трябва да се включва с повишено внимание, особено в дозировка над 600 mg дневно.

Bastos и сътр. [76] в мета-анализ на 74 проучвания с общо 17 494 участници с потвърдена белодробна MDR-TB установяват 60% успех от лечението на пациентите с MDR-TB и 26% успех от лечението при тези с XDR-TB. Те 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%, $p < 0.001$). Страничните лекарствени реакции варират от 0.5%, свързани с приема на Етамбутол, до 12.2% – с ПАСК.

Резултатите от мета-анализ на Menzies и сътр. [77] от 2013 г., 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 продължителността на интензивната фаза е 6.6-9 мес., а на общия терапевтичен курс – 20.1-25 мес.; или ако при еднаква продължителност на лечението като при пациентите с MDR-TB в терапевтичните режими се включат повече на брой лекарства.

В последния мета-анализ на Menzies и сътр. от 2018 г. [78,79,80] 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. При анализиране на лекарствата в терапевтичните режими се установява, че съществува статистически значима връзка между намаляването на смъртността и включването на Линезолид, Моксифлоксацин, Левофлоксацин или Бедаквилин. 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. Оптималният брой лекарства в интензивната фаза са 5, а по време на продължителната фаза – 4. 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.

Контрол на резистентната туберкулоза и научни проучвания в България във връзка с дисертационния труд

MDR-TB за първи път е регистрирана в България през 1995 г. [45,81]. Първите проучвания, свързани с резистентността към противотуберкулозните лекарствени продукти, са проведени за 18-месечен период: 01.07.1998-31.12.1999 г. в Пловдивска

област от Торосян и сътр. [82,83,84] при пилотното въвеждане на DOTS в страната, при което от 123 включени болни MDR-TB се установява при 9 от тях (7.3%). Изтъкнат е рискът от неадекватно лечение при наличието ѝ, ако се прилагат стандартните терапевтични режими за чувствителна туберкулоза.

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. диагностицираните случаи с MDR-TB в България провеждаха лечение с режими, включващи Рифабутин, Протионамид [45,85] като монотерапия или в комбинация с други противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред, флуорохинолони и инжекционни лекарствени продукти от втори ред (Амикацин, Гентамицин), които не съответстваха на международните стандарти [86]. Преди 2010 г. не беше регистриран случай с XDR-TB поради липса на капацитет за провеждане на ТЛЧ към лекарства 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 и XDR-TB [87].

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 Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза към НЦЗПБ, която функционира от 2005 г., и от лабораториите към регионалните лечебни заведения за туберкулоза. Поставено е началото на организацията на съвременната микробиологична диагностика на туберкулозата в страната в съответствие с утвърдените международни стандарти и препоръките на СЗО [19,20,88,89]. От 2007 г. НРЛ по туберкулоза е сертифицирана от Супранационалната референтна лаборатория (СРЛ) по туберкулоза на СЗО в Италия за ТЛЧ към лекарства от първи ред, а от 2011 г. – за ТЛЧ към лекарства от втори ред, в съответствие с препоръките на СЗО. Всички случаи с MDR-TB и XDR-TB се потвърждават от НРЛ по туберкулоза. Всички периферни

лаборатории участват два пъти годишно в система за контрол на качеството, провеждана от НРЛ по туберкулоза, за микроскопски изследвания от 2006 г. и за културелни изследвания от 2010 г.

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). Включването ни беше на базата на прогностичен модел на СЗО от 2007 г., съгласно който случаите с MDR-TB у нас съставляват 9.4% от регистрираните нови случаи с туберкулоза и 37% от тези на повторно лечение [90]. Това наложи предприемане на всички необходими мерки за установяване на реалното ѝ разпространение и адекватно поведение спрямо установените случаи с тази форма на заболяването. 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, т.е. по-ниска от първоначално прогнозираната [91,92].

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., след интензивно предварително разработване на национална политика, методични указания, модел на лабораторна диагностика и лечение, с подкрепата на Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария, успешно стартира лечението на първата в България кохорта от 50 пациенти с MDR-TB с използване на лекарства с доказано качество и 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 [12,16,92].

Част от проблемите по темата, разглеждана в настоящия дисертационен труд, за първи път бяха поставени в наше ретроспективно проучване от 2011 г. [93], в което се прави епидемиологична и микробиологична характеристика на всички културелно потвърдени пациенти с MDR-TB в България за периода 2007-2009 г. Представени са

следните резултати: регистрирани и съобщени с индивидуални данни са 149 пациенти с MDR-TB на възраст между 18 и 87 години, които представляват 5.3% от всички изследвани за лекарствена чувствителност; 107 пациенти (72%) са мъже; новите случаи с MDR-TB са 56 (38%), на повторно лечение – 93 болни (62%), от които: рецидиви – 40 (27%), лечение след прекъсване – 25 (17%), лечение след неуспех на Категория I – 21 (14%), след неуспех на Категория II – 4 (3%), други – 3 (2%). От всички регистрирани, 88.6% са потвърдени от НРЛ по туберкулоза; при останалите 17 случаи (11.4%) MDR-TB е била установена през 2007 г., в началото на периода на проучването, с ТЛЧ по нитрат-редуктазния метод (известен в България като метод на Калфин).

Типът на резистентността е, както следва: HR, т.е. само мултирезистентна туберкулоза – при 46 случаи (30.9%); HRE, т.е. мултирезистентна туберкулоза, съчетана с резистентност към Етамбутол – при 18 случаи (12%); HRS, т.е. мултирезистентна туберкулоза, съчетана с резистентност към Стрептомицин – при 30 случаи (20.1%); HRSE, т.е. мултирезистентна туберкулоза, съчетана с полирезистентност към Стрептомицин и Етамбутол – при 55 случаи (37%).

В проучването се правят следните изводи:

- Регистрите по индивидуални данни дават точна клинична, микробиологична и епидемиологична информация за пациентите с туберкулоза, позволяват валидиране на информацията, като не се допуска дублиране на случаи през отчетната година.
- Разпределението на пациентите с MDR-TB по пол в сравнение с това на общата популация пациенти с туберкулоза, показва по-често засягане на мъжете.
- MDR-TB засяга най-често по-младите възрастови групи: 35-44 г. и 45-54 г., за разлика от общата популация пациенти с туберкулоза, при които най-засегнатите възрастови групи са 45-54 г. и над 65 г.
- MDR-TB преобладава сред пациентите с туберкулоза на повторно лечение, основно сред рецидивите и след прекъсване на предшестващ курс на лечение с основни противотуберкулозни лекарствени продукти.
- Не всички изолирани туберкулозни щамове са изследвани с ТЛЧ, което обяснява неравномерното процентно съотношение на случаите с MDR-TB през отделните години.

- В началото на периода не всички лаборатории в страната са извършвали изследване за лекарствена чувствителност в съответствие с утвърдените методи.

- Необходимо е активно издирване сред контактните на пациентите с MDR-TB и целевите групи пациенти (прекъснали, неуспех, хронични случаи) и своевременно потвърждаване на резистентността от НРЛ по туберкулоза с цел адекватно лечение на доказаните случаи.

В друго наше ретроспективно проучване от 2014 г. [94] се определят и анализират факторите, свързани с изхода от лечението на случаите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2011 г. Регистрираните пациенти с мултирезистентност са 105, съотношението мъже : жени = 2,4:1; средна възраст 43 години (интервал: 2-89). От тях 39 пациенти (37,1%) са нови; 34 (32,4%) са рецидиви, 16 (15,3%) с неуспех и 15 (14,3%) след прекъсване на лечението. Средната продължителност на заболяването преди лечението за MDR-TB е 5,7 години (интервал: 1-17). Сто и четири пациенти (99%) са с белодробна туберкулоза, а един (жена на 72 години) е с извънбелодробна форма на заболяването – туберкулоза на кожата, потвърдена културелно от изследване на раневи секрет. При 70 пациенти (67,6%) са регистрирани положителни микроскопски и/или културелни изследвания на хрчка в началото на лечението. Всички пациенти са с отрицателни изследвания за HIV. Десет пациенти (9,5%) са с XDR-TB. Двадесет и четири месеца след началото му, 61 пациенти (58%) са с успех от лечението, 27 (26%) са починали, 7 (7%) с неуспех и 10 (9%) прекъснали лечението. При почти всички смъртни случаи – 25 от общо 27 починали, като основна причина за смъртта е посочена туберкулоза. Смъртността при случаите с XDR-TB е значително по-голяма в сравнение с останалите – 6 от 10-те пациенти.

Направени са следните основни изводи и заключения:

- Проучването е първото в страната, което прави оценка на изхода от лечението на пациенти с MDR-TB с лечебни режими в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики. Много от болните са с голяма продължителност на туберкулозното заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото.

- Пациентите, започнали лечение през горепосочения период, са в по-млада възраст (средно 43 години) в сравнение с регистрираните общо в България случаи с туберкулоза.

- MDR-TB засяга най-често по-младите възрастови групи: 35-44 г., 45-54 г. и 25-34 г., за разлика от общата популация пациенти с туберкулоза, при които най-засегнатите възрастови групи са над 65 г. и 45-54 г. Съотношението мъже/жени (средно 2,4/1) е по-голямо в сравнение с това на родените в страната случаи с туберкулоза, регистрирани през 2009 г. – 1,8/1, 2010 г. – 1,9/1 и 2011 г. – 2,0/1. Тези закономерности съществуват и цитираното по-горе проучване на епидемиологичната и микробиологичната характеристика на случаите с MDR-TB, регистрирани и съобщени в страната за периода 2007-2009 г. [93].

- 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.

- Успехът от лечението на пациентите с MDR-TB в това проучване (58%) е по-висок от средните стойности за пациентите с MDR-TB по света, започнали терапия през 2009 г. (48%), а съотношението на пациентите с XDR-TB в кохортата (9,5%) е подобно в сравнение с регистрираните в глобален мащаб (9.6%). Успехът от лечението в разглежданата кохорта е съпоставим с този, регистриран в цитираните международни. Успехът от лечението е по-висок при пациентите с MDR-TB, инфектирани с щамове без допълнителна резистентност към лекарства от втори ред (n=86, 69% успех от лечението), в сравнение с тези с резистентност само към хинолони, само към инжекционни препарати или с XDR-TB.

- 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.

- Само двама пациенти с XDR-TB с ограничена локализация на заболяването и адекватна белодробна функция са подложени на белодробна резекция – единият с успех, а другият с неуспех от лечението.

- Потвърждава се заключението, че предшестващото лечение за туберкулоза е един от най-важните рискови фактори за развитие на MDR-TB, въпреки че 37% от пациентите, включително 3-ма с XDR-TB, са без анамнеза за предишна употреба на противотуберкулозни лекарства. Това означава, че съществуват пропуски в контрола на инфекцията, които предполагат активна трансмисия на щамове с лекарствена резистентност. Такъв риск съществува, когато пациентите не са диагностицирани навреме и не са започнали подходящо лечение.

- Забавянето на лечението след потвърждаването на резистентността и прекъсването на терапевтичния курс определя по-висок процент на неблагоприятен изход от лечението. Трябва да се прилагат всички възможни методи за мотивиране и придържане на пациентите към терапията, за да се постигнат целите на лечението.

- Потвърждението на резистентността от НРЛ по туберкулоза гарантира качествена микробиологична диагностика на случаите с MDR-TB и XDR-TB. Необходимо е активно издирване и проследяване на контактните им и прилагане на утвърдения алгоритъм за откриването ѝ сред целевите групи пациенти (прекъснали, неуспех, хронични случаи) с цел незабавна диагностика, навременно и адекватно лечение.

- Тъй като проучването е ретроспективно и по-голяма част от информацията е получена от съществуващата медицинска документация на пациентите, се ограничава анализът на всички фактори, повлияващи резултатите от лечението им –не може да се проучи необходимата информация за предшестващото лечение за туберкулоза, особено когато то е отдалечено във времето. Малкият брой случаи ограничава постигането на статистическа достоверност и връзка с други променливи: контакт с източник на инфекцията, продължителност на предшестващото лечение с лекарства от първи и втори ред, постигане на конверсия на бацилоотделянето в миналото, време на проява на XDR-TB.

В наше проучване от 2015 г. с прилагане на логистична регресия [95] се прави анализ на детерминантите, определящи успеха и смъртния изход при първата кохорта случаи с MDR-TB в България, започнали лечение с медикаменти, предоставени по механизма на GLC, за периода септември 2009-март 2010 г. – общо 50 пациенти. Съотношението мъже:жени е 2.3:1; средната възраст е 43 години (в интервала: 18-77); 19 пациенти (38%) са нови; 12 рецидиви (24%), лечение след прекъсване – 10 (20%),

лечение след неуспех на Категория I – 6 (12%), след неуспех на Категория II – 2 (4%), други – 1 (2%); средната продължителност на заболяването преди започване на лечение за MDR-TB е 5 години (в интервала: 1-13). Осем случаи са с XDR-TB. След 24 месеца от началото на лечението, 24 пациенти (48%) са с успешен изход, 6 (12%) – с неуспех от лечението, 19 (38%) са починали, и 1 пациент (2%) прекъсва лечението. Пациентите с XDR-TB са с по-висока смъртност от останалите пациенти само с MDR-TB (съответно 75% срещу 30.9%, $P < 0.05$). Наличието на положително микроскопско изследване на храчка в началото на лечението и загубата на тегло или липсата на повишаване на теглото имат положителна връзка със смъртния изход от лечението (коригирано Odds ratio: 5.16; 95% доверителен интервал: 1.16-22.84 и 5.61; 1.48-21.20) и отрицателна връзка с успеха от лечението (Odds ratio: 0.13; 95% доверителен интервал: 0.02-0.94 и 0.02; 0.00-0.19). Липсата на предшестващо лечение за туберкулоза повишава вероятността от успешен изход (Odds ratio: 7.82; 95% доверителен интервал: 1.09-56.15). В заключение се уточнява, че повечето от пациентите от първата кохорта, започнали лечение през 2009 г., са с дългогодишно заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими. Продължителният характер на заболяването е в основата на по-неблагоприятните резултати от лечението (смърт и неуспех) в тази кохорта. Подчертава се, че ранното и адекватно лечение на пациентите с M/XDR-TB може да подобри изхода от лечението и да предотврати трансмисията на тези изключително тежки и сериозни форми на заболяването.

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 набелязаната 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 случаи 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 с MDR-TB

Пациентите с MDR-TB са регистрирани според наличието или липсата на предшестващо лечение, което е от полза за определяне на риска от MDR-TB. Наличието или липсата на предшестващо лечение са оценявани към датата на вземане на пробата храчка, която се използва за потвърждаване на MDR-TB.

Класификацията на пациентите според изхода от предшестващото лечение е съобразена с групите, използвани в системата за регистриране и съобщаване по

DOTS, с допълнително подгрупиране на пациентите, които се лекуват след неуспех:

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).* Пациент, който е получил лечение за туберкулоза по Категория I, при който лечението е с неуспех. Неуспехът се дефинира като 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).* Пациент, който е получил лечение за туберкулоза по Категория II, при който лечението е с неуспех. Неуспехът се дефинира като 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 [36,38,45].

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

При започването на лечение на пациенти, диагностицирани 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 пиразинамид (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. Тези лекарствени продукти, обаче, имат известна кръстосана резистентност с изониазид (H) и в случаите с мутация в гена *inhA* могат да

се включат в лечебния режим, но не трябва да се считат за ефективни. 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 от Група 4. 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), делаганид (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 от Група 5. Единствено бедаквилин (Bdq) и линезолид (Lzd) са с ефикасност срещу туберкулозните бактерии, доказана с рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания при хора. Нито един от тези медикаменти не трябва да се добавя самостоятелно към режим с неуспех от лечението. 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 осем месеца и поне четири 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 може да се наложи удължаване на терапията до 24 месеца и повече [38,39];

- Прилага се стандартен код за записване на противотуберкулозните режими. Всеки лекарствен продукт има съкращение. Режимът за лечение на DR-TB се състои от две фази, разделени с наклонена черта: първата фаза (**интензивна**) е периодът, в който се използва инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт, а втората фаза (**продължителна**) е периодът 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**:

- ✓ Началната фаза продължава осем месеца и съдържа пет лекарствени продукти: инжекционен, прилаган шест дни в седмицата, и четири перорални, давани ежедневно;

- ✓ Продължителната фаза продължава 12 месеца и съдържа четири перорални лекарствени продукти, давани ежедневно [36,38].

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. Пиразинамид (Z) се добавя винаги освен в случаите на непоносимост или вероятна резистентност от анамнезата на пациента (напр., ако е използван в режим за MDR-TB с неуспех от лечението) 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 преди това не е използван;

- Използване на флуорохинолон от по-нова генерация, напр. Моксифлоксацин (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 Линезолид (Lzd) и Бедаквилин (Bdq);

- 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 [36,38,43].

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 местоживееене 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 пациентите, започнали терапевтичния курс).

- **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 от Категория IV, чието лечение е прекъснато за два или повече последователни месеца без медицинско разрешение.

- **Прехвърлен.** Пациент, който е бил прехвърлен в друго лечебно заведение за регистриране и съобщаване 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** [36,38,45,96].

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, ако се извършва от опитни гръдни хирурзи и безупречни пред- и следоперативни грижи. Специализираните хирургически звена трябва да осигурят строги мерки за контрол на инфекцията, тъй като се генерират големи количества заразни субстанции и аерозоли по време на операцията, на механичната вентилация и следоперативните манипулации за белодробна хигиена.

Пациентите, подходящи за хирургично лечение, трябва да бъдат напълно информирани за възможните рискове от прилагането на операция и анестезия.

Показанията за извършването на хирургично лечение 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.

Най-честата оперативна процедура е резекцията (отстраняване на целия бял дроб или на част от него). Тя трябва да е навременна, за да се предложи на пациента най-добрият шанс да оздравее с възможно най-малко усложнения. Това означава, че хирургичната намеса трябва да е по-рано в курса на заболяването, нормално в рамките на първите няколко месеца след микроскопска или културелна конверсия. При липса на такава, трябва да минат поне три месеца от медикаментозното лечение преди резекцията, за да се ограничи бактериалното възпаление в заобикалящата белодробна тъкан.

Продължителността на медикаментозното лечение след операцията е различно:

- При пациенти с положителни микроскопски или културелни изследвания към момента на операцията, лечението продължава минимум 18 месеца след документирано отрицателно културелно изследване, и обичайно е с удължен период на приложение на инжекционен лекарствен продукт;

- При пациенти с отрицателни микроскопски и културелни изследвания към момента на операцията, лечението продължава минимум 18 месеца след културелната конверсия и не по-малко от шест месеца след операцията. В случай, че при културелно изследване на материали, взети интраоперативно, се установят жизнеспособни бактерии, лечението следва да продължи 18 месеца след операцията.

Допълнителното хирургическо лечение допринася за подобряване на изхода от лечението на пациентите с туберкулоза с лекарствена резистентност [97,98,99,100,101].

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:

- Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум, квартили.
- Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).
- 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 [102,103,104,105].

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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 случаи 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.**

Разпределението на пациентите с туберкулоза, на случаите с културелно потвърждение и с MDR-TB по години в страната е показано на *Таблица 2.*

Таблица 2. 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 ТЛЧ	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%)

При съобщаването за първи път през 2007 г. на индивидуалните данни за туберкулоза в страната, в тях са включени всички съществуващи случаи с MDR-TB за отчетния период, 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.

Двадесет и девет пациенти с MDR-TB (8.5%) имат повече от една регистрация:

- 1 пациент през 2007 и 2008 г.;

- 2 пациенти през 2007 и 2012 г.;
- 1 пациент през 2008, 2012 и 2013 г.;
- 4 пациенти през 2009 и 2010 г.;
- 1 пациент през 2009, 2010 и 2011 г.;
- 1 пациент през 2009 и 2011 г.;
- 2 пациенти през 2009, 2012 и 2013 г.;
- 1 пациент през 2009 и 2014 г.;
- 7 пациенти през 2010 и 2011 г.;
- 2 пациенти през 2010 и 2013 г.;
- 2 пациенти през 2011 и 2012 г.;
- 1 пациент през 2011 и 2014 г.;
- 2 пациенти през 2012 и 2014 г.;
- 2 пациенти през 2013 и 2014 г.

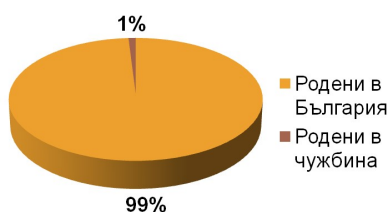
За да се избегне повтарянето на тези пациенти през периода, за година на регистрация се приема годината, когато за първи път е диагностицирана MDR-TB и пациентът е въведен в регистъра с индивидуални данни като пациент с мултирезистентност, т.е. първата година за отбелязаните по-горе пациенти.

Социално-демографска характеристика

Месторождение

Всички регистрирани случаи с MDR-TB 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.

Разпределението на случаите с MDR-TB според месторождението е представено на *Фигура 2*.



Фигура 2. Разпределение на случаите с MDR-TB (n=341) в България за периода 2007-2014 г. според месторождението.

За сравнение, разпределението по месторождение на случаите с туберкулоза, регистрирани в ЕС/ЕИО през 2016 г. (n=37 909), показва, че 32.7% от тях са родени извън страната на регистрацията, а 3% са с неизвестен произход, т.е. повече от 1/3 от случаите с туберкулоза са сред мигрантите и търсещите убежище.

У нас няма тенденция за увеличаване на тези пациенти – това съотношение се запазва и при случаите с чувствителна туберкулоза – през 2016 г. само 4 пациенти (0.2% от всички 1 603 регистрирани) в България са били с чуждестранен произход [8].

Разпределение по местоживеене и по области в България

Разпределението по области в страната на пациентите с туберкулоза, с културелно потвърждение, проведени ТЛЧ, и на регистрираните случаи с MDR-TB е показано в Таблица 3.

Таблица 3. Регистрирани за периода 2007-2014 г. по области в България пациенти с туберкулоза, с културелно потвърждение, брой случаи с проведени ТЛЧ, случаи с MDR-TB и процентното им съотношение.

Област	Показател	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.
Благоевград	Брой болни с ТБК	115	116	101	98	95	103	67	72	767
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	71 (61.7%)	70 (60.3%)	40 (39.6%)	47 (48%)	49 (51.6%)	42 (40.8%)	29 (43.3%)	39 (54.2%)	387 (50.5%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	70 (98.6%)	66 (94.3%)	38 (95%)	47 (100%)	49 (100%)	42 (100%)	27 (93.1%)	39 (100%)	378 (97.4%)
	Брой болни с MDR-TB	1	0	0	0	0	0	1	0	2
	% MDR-TB от (+) култ.	1.4%	0	0	0	0	0	3.4%	0	0.5%
	% MDR-TB от ТЛЧ	1.4%	0	0	0	0	0	3.7%	0	0.5%

Бургас	Брой болни с ТБК	173	166	155	139	118	119	99	79	1 048
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	102 (58.9%)	88 (53%)	110 (71%)	83 (59.7%)	67 (56.8%)	75 (63%)	57 (57.6%)	51 (64.6%)	633 (60.4%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	101 (99%)	57 (64.8%)	104 (94.5%)	79 (95.2%)	65 (97%)	69 (92%)	56 (98.2%)	47 (92.2%)	578 (91.3%)
	Брой болни с MDR-TB	5	2	0	1	2	1	0	1	12
	% MDR-TB от (+) култ.	4.9%	2.3%	0	1.2%	3%	1.3%	0	2%	1.9%
	% MDR-TB от ТЛЧ	4.9%	3.5%	0	1.3%	3.1%	1.4%	0	2.1%	2.1%
Варна	Брой болни с ТБК	114	135	100	118	143	95	93	84	882
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	57 (50%)	67 (49.6%)	46 (46%)	51 (43.2%)	58 (40.6%)	46 (48.4%)	36 (38.7%)	45 (53.6%)	406 (46%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	53 (93%)	62 (92.5%)	46 (100%)	49 (96.1%)	56 (96.6%)	46 (100%)	35 (97.2%)	43 (95.6%)	390 (96.1%)
	Брой болни с MDR-TB	5	5	1	3	5	2	2	6	29
	% MDR-TB от (+) култ.	8.8%	7.5%	2.2%	5.9%	8.6%	4.3%	5.6%	13.3%	7.1%
	% MDR-TB от ТЛЧ	9.4%	8.1%	2.2%	6.1%	8.9%	4.3%	5.7%	14%	7.4%
Велико Търново	Брой болни с ТБК	95	109	62	79	49	48	41	56	539
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	47 (49.5%)	43 (39.4%)	22 (35.5%)	35 (44.3%)	21 (42.9%)	19 (39.6%)	16 (39%)	27 (48.2%)	230 (42.8%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	29 (61.7%)	20 (46.5%)	18 (81.8%)	32 (91.4%)	15 (71.4%)	3 (15.8%)	1 (6.3%)	2 (7.4%)	120 (52.2%)
	Брой болни с MDR-TB	2	1	1	0	0	0	0	0	4
	% MDR-TB от (+) култ.	4.3%	2.3%	4.5%	0	0	0	0	0	1.7%
	% MDR-TB от ТЛЧ	6.9%	5%	5.6%	0	0	0	0	0	3.3%
Видин	Брой болни с ТБК	82	77	93	61	57	46	39	42	497
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	26 (31.7%)	27 (35.1%)	46 (49.5%)	29 (47.5%)	27 (47.4%)	27 (58.7%)	22 (56.4%)	24 (57.1%)	228 (45.9%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	1 (3.8%)	4 (14.8%)	5 (10.9%)	13 (44.8%)	8 (29.6%)	13 (48.1%)	12 (54.5%)	22 (91.7%)	78 (34.2%)
	Брой болни с MDR-TB	1	2	4	2	2	6	4	2	23
	% MDR-TB от (+) култ.	3.8%	7.4%	10.9%	6.9%	7.4%	22.2%	18.2%	8.3%	10.1%
	% MDR-TB от ТЛЧ	100%	50%	80%	15.4%	25%	46.2%	33.3%	9.1%	29.5%
Враца	Брой болни с ТБК	131	116	152	150	124	103	98	114	988
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	94 (71.8%)	57 (49.1%)	74 (48.7%)	78 (52%)	64 (51.6%)	61 (59.2%)	68 (69.4%)	57 (50%)	553 (56%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	3 (3.2%)	1 (1.8%)	6 (8.1%)	44 (56.4%)	9 (14.1%)	15 (24.6%)	27 (39.7%)	39 (68.4%)	144 (26%)
	Брой болни с MDR-TB	1	0	2	4	3	1	0	1	12
	% MDR-TB от (+) култ.	1.1%	0	2.7%	5.1%	4.7%	1.6%	0	1.8%	2.2%
	% MDR-TB от ТЛЧ	33.3%	0	33.3%	9.1%	33.3%	6.7%	0	2.6%	8.3%
Габрово	Брой болни с ТБК	75	66	62	74	56	57	41	57	488
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	21 (28%)	20 (30.3%)	30 (48.4%)	26 (35.1%)	22 (39.3%)	19 (33.3%)	20 (48.8%)	14 (24.6%)	172 (35.2%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	21 (100%)	18 (90%)	28 (93.3%)	25 (96.1%)	22 (100%)	18 (94.7%)	19 (95%)	14 (100%)	165 (95.9%)
	Брой болни с MDR-TB	4	1	4	4	2	2	3	0	20
	% MDR-TB от (+) култ.	19%	5%	13.3%	15.4%	9.1%	10.5%	15%	0	11.6%
	% MDR-TB от ТЛЧ	19%	5.6%	14.3%	16%	9.1%	11.1%	15.8%	0	12.1%
Добрич	Брой болни с ТБК	63	68	64	46	49	32	33	43	398
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	35 (55.6%)	32 (47.1%)	30 (46.9%)	30 (65.2%)	25 (51%)	13 (40.6%)	17 (51.5%)	17 (39.5%)	199 (50%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	3 (8.6%)	4 (12.5%)	3 (10%)	24 (80%)	9 (36%)	5 (38.5%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)	55 (27.6%)
	Брой болни с MDR-TB	3	0	2	3	4	2	1	4	19
	% MDR-TB от (+) култ.	8.6%	0	6.7%	10%	16%	15.4%	5.9%	23.5%	9.5%
	% MDR-TB от ТЛЧ	100%	0	66.7%	12.5%	44.4%	40%	50%	80%	34.5%
Кърджали	Брой болни с ТБК	50	42	49	30	27	24	25	25	272
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	26 (52%)	20 (47.6%)	31 (63.3%)	21 (70%)	19 (70.4%)	12 (50%)	17 (68%)	14 (56%)	160 (58.8%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	26 (100%)	20 (100%)	23 (74.2%)	17 (80.9%)	3 (15.8%)	4 (33.3%)	8 (47%)	14 (100%)	115 (71.9%)
	Брой болни с MDR-TB	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	% MDR-TB от (+) култ.	0	0	0	0	0	0	5.9%	0	0.6%
	% MDR-TB от ТЛЧ	0	0	0	0	0	0	12.5%	0	0.9%
Кюстен дил	Брой болни с ТБК	121	87	97	81	65	57	43	43	594
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	25 (20.6%)	21 (24.1%)	32 (33%)	23 (28.4%)	13 (20%)	22 (38.6%)	11 (25.6%)	13 (30.2%)	160 (26.9%)

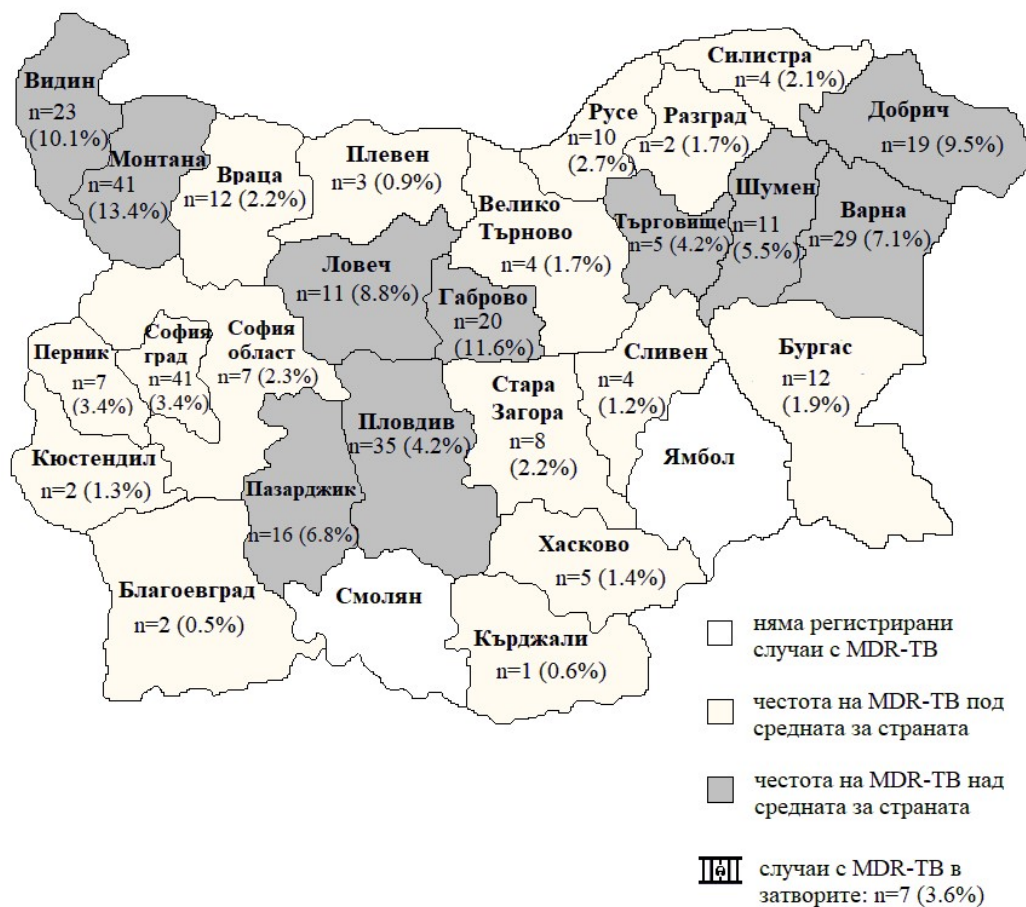
Ловеч	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	0	1	1	5	8	15	9	9	48
			(4.8%)	(3.1%)	(21.7%)	(61.5%)	(68.2%)	(81.8%)	(69.2%)	(30%)
	Брой болни с MDR-TB	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	% MDR-TB от (+) култ.	0	0	0	4.3%	7.7%	0	0	0	1.3%
	% MDR-TB от ТЛЧ	0	0	0	20%	12.5%	0	0	0	4.2%
	Брой болни с ТБК	60	69	75	66	64	48	44	33	459
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	23	6	5	13	17	23	22	16	125
		(38.3%)	(8.7%)	(6.7%)	(19.7%)	(26.6%)	(47.9%)	(50%)	(48.5%)	(27.2%)
Монтана	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	2	0	4	12	13	21	21	15	88
		(8.7%)		(80%)	(92.3%)	(76.5%)	(91.3%)	(95.5%)	(93.8%)	(70.4%)
	Брой болни с MDR-TB	1	0	3	2	1	2	1	1	11
	% MDR-TB от (+) култ.	4.3%	0	60%	15.4%	5.9%	8.7%	4.5%	6.3%	8.8%
	% MDR-TB от ТЛЧ	50%	0	75%	16.7%	7.7%	9.5%	4.8%	6.7%	12.5%
	Брой болни с ТБК	78	84	80	66	73	58	50	48	537
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	47	42	35	34	56	43	24	26	307
		(60.3%)	(50%)	(43.8%)	(51.5%)	(76.7%)	(74.1%)	(48%)	(54.2%)	(57.2%)
Пазарджик	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	27	8	7	31	38	36	17	18	182
		(57.4%)	(19%)	(20%)	(91.2%)	(67.9%)	(83.7%)	(70.8%)	(69.2%)	(59.3%)
	Брой болни с MDR-TB	5	6	5	2	7	7	3	6	41
	% MDR-TB от (+) култ.	10.6%	14.3%	14.3%	5.9%	12.5%	16.3%	12.5%	23.1%	13.4%
	% MDR-TB от ТЛЧ	18.5%	75%	71.4%	6.4%	18.4%	19.4%	17.6%	33.3%	22.5%
	Брой болни с ТБК	86	88	79	69	72	61	60	75	590
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	36	30	29	30	32	23	31	26	237
		(41.9%)	(34.1%)	(36.7%)	(43.5%)	(44.4%)	(37.7%)	(51.7%)	(34.7%)	(40.2%)
Перник	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	32	25	24	30	28	22	31	25	217
		(88.9%)	(83.3%)	(82.8%)	(100%)	(87.5%)	(95.7%)	(100%)	(96.2%)	(91.6%)
	Брой болни с MDR-TB	5	2	2	3	2	1	0	1	16
	% MDR-TB от (+) култ.	13.9%	6.7%	6.9%	10%	6.3%	4.3%	0	3.8%	6.8%
	% MDR-TB от ТЛЧ	15.6%	8%	8.3%	10%	7.1%	4.5%	0	4%	7.4%
	Брой болни с ТБК	99	116	76	87	66	52	44	41	581
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	30	26	23	26	32	26	25	15	203
		(30.3%)	(22.4%)	(30.3%)	(29.9%)	(48.5%)	(50%)	(56.8%)	(36.6%)	(34.9%)
Плевен	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	30	2	1	17	4	7	2	8	71
		(100%)	(7.7%)	(4.3%)	(65.4%)	(12.5%)	(26.9%)	(8%)	(53.3%)	(35%)
	Брой болни с MDR-TB	0	0	1	1	1	3	0	1	7
	% MDR-TB от (+) култ.	0	0	4.3%	3.8%	3.1%	11.5%	0	6.7%	3.4%
	% MDR-TB от ТЛЧ	0	0	100%	5.9%	25%	42.9%	0	12.5%	9.9%
	Брой болни с ТБК	78	90	79	61	60	66	55	49	538
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	50	63	43	34	38	46	43	31	348
		(64.1%)	(70%)	(54.4%)	(55.7%)	(63.3%)	(69.7%)	(78.2%)	(63.3%)	(64.7%)
Пловдив	От тях – брой (%) проведени ТЛЧ	49	62	38	33	37	46	40	31	336
		(98%)	(98.4%)	(88.4%)	(97.1%)	(97.4%)	(100%)	(93%)	(100%)	(96.6%)
	Брой болни с MDR-TB	1	0	0	2	0	0	0	0	3
	% MDR-TB от (+) култ.	2%	0	0	5.9%	0	0	0	0	0.9%
	% MDR-TB от ТЛЧ	2%	0	0	6.1%	0	0	0	0	0.9%
	Брой болни с ТБК	253	248	287	224	200	194	153	148	1 707
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	111	122	122	106	96	107	95	82	841
		(43.9%)	(49.2%)	(42.5%)	(47.3%)	(48%)	(55.2%)	(62.1%)	(55.4%)	(49.3%)
Разград	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	106	100	115	103	91	104	94	80	793
		(95.5%)	(82%)	(94.3%)	(97.2%)	(94.8%)	(97.2%)	(98.9%)	(97.6%)	(94.3%)
	Брой болни с MDR-TB	16	1	5	3	0	6	1	3	35
	% MDR-TB от (+) култ.	14.4%	0.8%	4.1%	2.8%	0	5.6%	1.1%	3.7%	4.2%
	% MDR-TB от ТЛЧ	15.1%	1%	4.3%	2.9%	0	5.8%	1.1%	3.8%	4.4%
	Брой болни с ТБК	60	78	60	58	48	31	26	24	385
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	22	20	19	12	6	15	10	12	116
		(36.7%)	(25.6%)	(31.7%)	(20.7%)	(12.5%)	(48.4%)	(38.5%)	(50%)	(30.1%)
Русе	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	9	16	2	11	3	6	2	8	57
		(40.9%)	(80%)	(10.5%)	(91.7%)	(50%)	(40%)	(20%)	(66.7%)	(49.1%)
	Брой болни с MDR-TB	0	0	0	0	2	0	0	0	2
	% MDR-TB от (+) култ.	0	0	0	0	33.3%	0	0	0	1.7%
	% MDR-TB от ТЛЧ	0	0	0	0	66.7%	0	0	0	3.5%
	Брой болни с ТБК	105	116	85	77	62	56	54	55	610
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	60	78	59	45	34	35	24	31	366
		(57.1%)	(67.2%)	(69.4%)	(58.4%)	(54.8%)	(62.5%)	(44.4%)	(56.4%)	(60%)
Русе	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	60	77	59	45	33	34	23	28	359
		(100%)	(98.7%)	(100%)	(100%)	(97.1%)	(97.1%)	(95.8%)	(90.3%)	(98.1%)
	Брой болни с MDR-TB	4	1	1	1	1	2	0	0	10

	% MDR-TB от (+) култ.	6.7%	1.3%	1.7%	2.2%	2.9%	5.7%	0	0	2.7%
	% MDR-TB от ГЛЧ	6.7%	1.3%	1.7%	2.2%	3%	5.9%	0	0	2.8%
Сили-стра	Брой болни с ТБК	43	55	52	36	35	31	24	24	300
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	22 (51.2%)	31 (56.4%)	35 (67.3%)	28 (77.8%)	20 (57.1%)	23 (74.2%)	16 (66.7%)	19 (79.2%)	194 (64.7%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ	16 (72.7%)	13 (41.9%)	17 (48.6%)	20 (71.4%)	16 (80%)	15 (65.2%)	15 (93.8%)	17 (89.5%)	129 (66.5%)
	Брой болни с MDR-TB	2	1	0	1	0	0	0	0	4
	% MDR-TB от (+) култ.	9.1%	3.2%	0	3.6%	0	0	0	0	2.1%
	% MDR-TB от ГЛЧ	12.5%	7.7%	0	5%	0	0	0	0	3.1%
	Сливен	Брой болни с ТБК	70	101	76	68	81	59	67	60
От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.		32 (45.7%)	51 (50.5%)	40 (52.6%)	26 (38.2%)	59 (72.8%)	41 (69.5%)	43 (64.2%)	36 (60%)	328 (56.4%)
От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ		0	1 (2%)	0	13 (50%)	17 (28.8%)	35 (85.4%)	29 (67.4%)	31 (86.1%)	126 (38.4%)
Брой болни с MDR-TB		0	0	0	0	1	1	1	1	4
% MDR-TB от (+) култ.		0	0	0	0	1.7%	2.4%	2.3%	2.8%	1.2%
% MDR-TB от ГЛЧ		0	0	0	0	5.9%	2.9%	3.4%	3.2%	3.2%
Смолян		Брой болни с ТБК	26	32	29	26	28	31	18	21
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	15 (57.7%)	9 (28.1%)	12 (41.4%)	13 (50%)	8 (28.6%)	14 (45.2%)	8 (44.4%)	5 (23.8%)	84 (39.8%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ	15 (100%)	5 (55.6%)	6 (50%)	9 (69.2%)	4 (50%)	10 (71.4%)	8 (100%)	5 (100%)	62 (73.8%)
	Брой болни с MDR-TB	10	6	6	8	6	0	0	5	41
София град	Брой болни с ТБК	478	550	457	469	428	459	352	339	3 532
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	178 (37.2%)	197 (35.8%)	161 (35.2%)	143 (30.5%)	122 (28.5%)	153 (33.3%)	121 (34.4%)	123 (36.3%)	1 198 (33.9%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ	153 (86%)	185 (93.9%)	153 (95%)	142 (99.3%)	120 (98.4%)	147 (96.1%)	118 (97.5%)	122 (99.2%)	1 140 (95.2%)
	Брой болни с MDR-TB	10	6	6	8	6	0	0	5	41
	% MDR-TB от (+) култ.	5.6%	3.6%	3.7%	5.6%	4.9%	0	0	4.1%	3.4%
	% MDR-TB от ГЛЧ	6.5%	3.2%	3.9%	5.6%	5%	0	0	4.1%	3.6%
	София област	Брой болни с ТБК	106	87	120	100	84	81	91	87
От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.		41 (38.7%)	45 (51.7%)	49 (40.8%)	44 (44%)	29 (34.5%)	27 (33.3%)	35 (38.5%)	32 (36.8%)	302 (39.9%)
От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ		39 (95.1%)	43 (95.6%)	46 (93.9%)	41 (93.2%)	21 (72.4%)	15 (55.6%)	33 (94.3%)	28 (87.5%)	266 (88.1%)
Брой болни с MDR-TB		1	0	0	3	1	1	1	0	7
% MDR-TB от (+) култ.		2.4%	0	0	6.8%	3.4%	3.7%	2.9%	0	2.3%
% MDR-TB от ГЛЧ		2.7%	0	0	7.3%	4.8%	6.7%	3%	0	2.6%
Стара Загора	Брой болни с ТБК	123	116	115	89	76	90	90	60	759
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	68 (55.3%)	65 (56%)	51 (44.3%)	41 (46.1%)	31 (40.8%)	37 (41.1%)	43 (47.8%)	32 (53.3%)	368 (48.5%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ	65 (95.6%)	62 (95.4%)	49 (96.1%)	39 (95.1%)	29 (93.5%)	33 (89.2%)	42 (97.7%)	25 (78.1%)	344 (93.5%)
	Брой болни с MDR-TB	2	1	3	1	1	0	0	0	8
	% MDR-TB от (+) култ.	2.9%	1.5%	5.9%	2.4%	3.2%	0	0	0	2.2%
	% MDR-TB от ГЛЧ	3.1%	1.6%	6.1%	2.6%	3.4%	0	0	0	2.3%
Търговище	Брой болни с ТБК	52	37	46	38	38	24	28	19	282
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	18 (34.6%)	11 (29.7%)	26 (56.5%)	21 (55.3%)	17 (44.7%)	9 (37.5%)	10 (35.7%)	8 (42.1%)	120 (42.6%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ	9 (50%)	6 (54.5%)	6 (23.1%)	8 (38.1%)	4 (23.5%)	2 (22.2%)	3 (30%)	2 (25%)	40 (33.3%)
	Брой болни с MDR-TB	1	0	2	1	1	0	0	0	5
	% MDR-TB от (+) култ.	5.6%	0	7.7%	4.8%	5.9%	0	0	0	4.2%
	% MDR-TB от ГЛЧ	11.1%	0	33.3%	12.5%	25%	0	0	0	12.5%
Хасково	Брой болни с ТБК	114	118	87	68	55	78	63	50	633
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	61 (53.5%)	63 (53.4%)	44 (50.6%)	33 (48.5%)	29 (52.7%)	41 (52.6%)	37 (58.7%)	37 (74%)	345 (54.5%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ГЛЧ	51 (83.6%)	48 (76.2%)	44 (100%)	30 (90.9%)	26 (89.7%)	41 (100%)	34 (91.9%)	36 (97.3%)	310 (89.9%)
	Брой болни с MDR-TB	2	1	0	0	0	1	0	1	5
	% MDR-TB от (+) култ.	3.3%	1.6%	0	0	0	2.4%	0	2.7%	1.4%
	% MDR-TB от ГЛЧ	3.9%	2.1%	0	0	0	2.4%	0	2.8%	1.6%
Шумен	Брой болни с ТБК	54	42	37	62	49	50	47	35	376
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	33 (61.1%)	30 (71.4%)	20 (54%)	40 (64.5%)	25 (51%)	21 (42%)	20 (42.6%)	11 (31.4%)	200 (53.2%)
	От (+) култ. изсл. – брой	33	29	1	22	1	4	8	5	103

	(%) проведени ТЛЧ	(100%)	(96.7%)	(5%)	(55%)	(4%)	(19%)	(40%)	(45.5%)	(51.5%)
	Брой болни с MDR-TB	4	0	1	3	0	1	2	0	11
	% MDR-TB от (+) култ.	12.1%	0	5%	7.5%	0	4.8%	10%	0	5.5%
	% MDR-TB от ТЛЧ	12.1%	0	100%	13.6%	0	25%	25%	0	10.7%
Ямбол	Брой болни с ТБК	56	55	56	50	39	51	39	34	380
	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	26 (46.4%)	22 (40%)	29 (51.8%)	25 (50%)	24 (61.5%)	31 (60.8%)	27 (69.2%)	21 (61.8%)	205 (53.9%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	0	0	0	10 (40%)	1 (4.2%)	2 (6.5%)	0	0	13 (6.3%)
	Брой болни с ТБК	70	84	80	59	66	76	48	54	537
Затворни (в системата на МП)	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	4 (5.7%)	7 (8.3%)	18 (22.5%)	37 (62.7%)	36 (54.5%)	43 (56.6%)	24 (50%)	26 (48.1%)	195 (36.3%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	4 (100%)	6 (85.7%)	1 (5.6%)	17 (45.9%)	14 (38.9%)	33 (76.7%)	18 (75%)	21 (80.8%)	114 (58.5%)
	Брой болни с MDR-TB	0	0	0	1	2	3	1	0	7
	% MDR-TB от (+) култ.	0	0	0	2.7%	5.6%	7%	4.2%	0	3.6%
	% MDR-TB от ТЛЧ	0	0	0	5.9%	14.3%	9.1%	5.6%	0	6.1%
	Брой болни с ТБК	8	2	0	0	0	0	0	1	11
ВМА (в системата на МО)	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	4 (50%)	1 (50%)	0	0	0	0	0	1 (100%)	6 (54.5%)
	От (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Брой болни с ТБК	3 038	3 150	2 911	2 649	2 407	2 280	1 932	1 872	20 239
Общо за България	От тях – брой (%) с полож. култ. изсл.	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 (+) култ. изсл. – брой (%) проведени ТЛЧ	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%)
	Брой болни с MDR-TB	76	30	43	50	45	42	22	33	341
	% MDR-TB от (+) култ.	5.5%	2.2%	3.4%	4.3%	4.2%	3.8%	2.3%	3.7%	3.7%
	% MDR-TB от ТЛЧ	7.5%	3.2%	5.1%	5.2%	6%	5%	3%	4.5%	5%

За периода няма регистрирани пациенти с MDR-TB от областите Смолян и Ямбол.

Фигура 3 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 3. Регистрирани случаи с MDR-TB (n=341) за периода 2007-2014 г. по области в страната и честота спрямо случаите с културелно потвърждение (n=9216); средната честота спрямо броя на пациентите с културелно потвърждение е 3.7%.

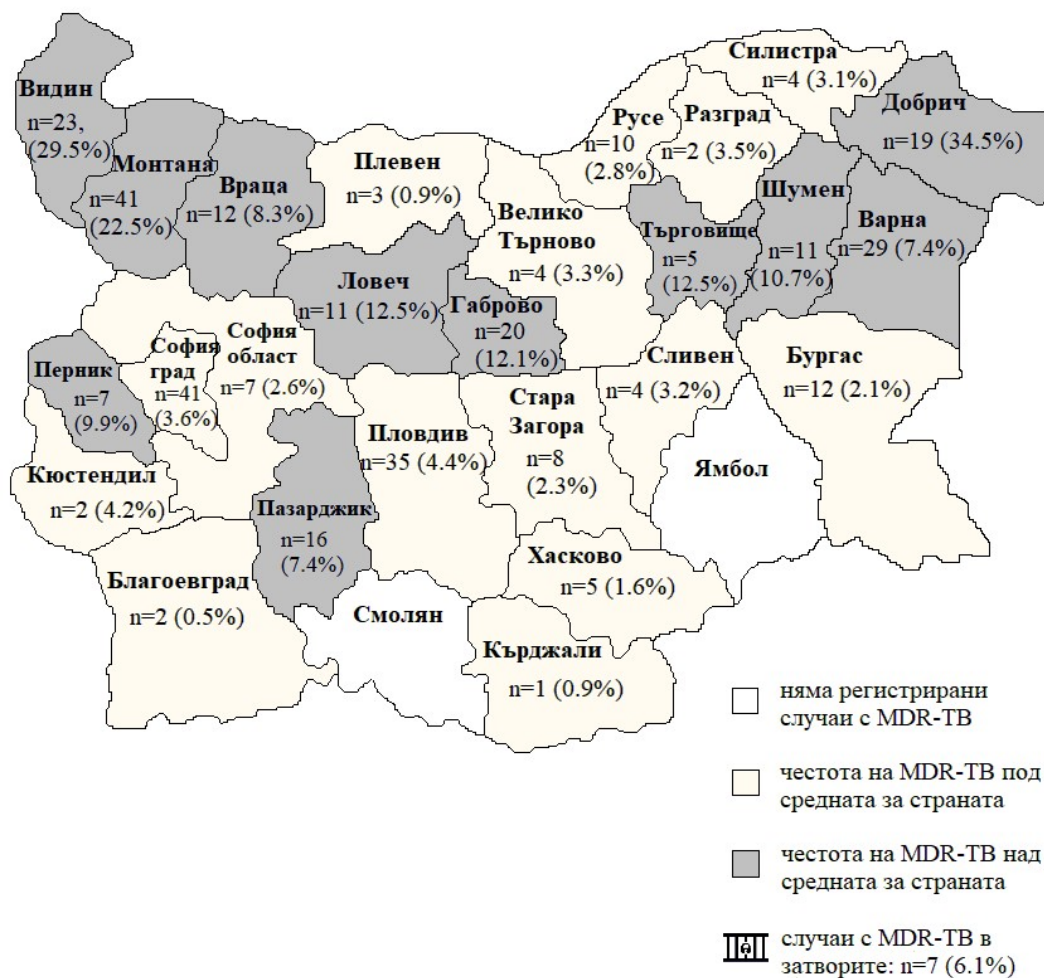
Абсолютният брой на пациентите с MDR-TB е по-голям в областите на големите градове: София, Пловдив, Варна, Бургас, където е концентрирана по-голямата част от населението на страната и в които са съсредоточени представители на рисковите групи: ромска общност, лица със зависимости, мигранти и търсещи убежище,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

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 на пациентите с тях от броя на лицата с положителни културелни изследвания. При изчисляването ѝ се регистрират регионите с по-високо разпространение спрямо средната за страната честота за горепосочения период (3.7%). Така се определят областите с висока честота на MDR-TB: Варна, Видин, Габрово, Добрич, Ловеч, Монтана, Пазарджик, Пловдив, Търговище и Шумен.

От регистрационна гледна точка е необходимо да се изчисли съотношението между пациентите с MDR-TB и тези с положителни културелни изследвания, при които са проведени ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от първи ред. При преизчисляване на честотата на мултирезистентността на базата на това съотношение, процентът на случаите става по-голям в областите с нисък процент на проведените ТЛЧ, като по този начин те могат да бъдат включени в групата на регионите с по-високо разпространение.

На *Фигура 4* случаите с MDR-TB са представени като процентно съотношение спрямо случаите с туберкулоза с културелно потвърждение, на които са проведени ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от 1-ви ред.



Фигура 4. 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 1-ви ред (n=6 821); средната честота спрямо броя на пациентите с културелно потвърждение и ТЛЧ е 5%.

При преизчисляване на честотата на случаите с MDR-TB на базата на съотношението между пациентите с MDR-TB и тези с положителни културелни изследвания, при които са проведени ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от първи ред, в групата на областите с по-високо разпространение се включват Враца, Перник и случаите от местата за лишаване от свобода (затворите), които са в системата на Министерство на правосъдието, а отпада Пловдив. По такъв

начин областите с висока честота на MDR-TB са: 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% [106].

В Таблица 4 е представено разпределението на пациентите с MDR-TB по населено място (градове и села) и по области в страната.

Таблица 4. Разпределение на регистрираните пациенти с MDR-TB в България за периода 2007-2014 г. по населено място

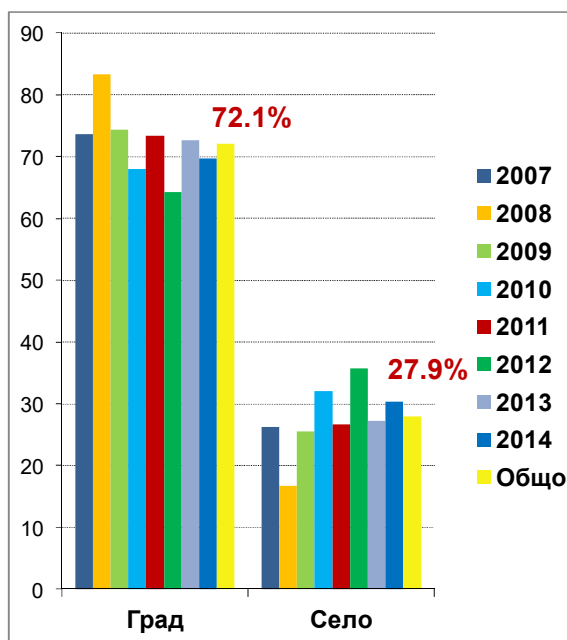
Област	Населено място	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.
Благоевград	Град	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (50%)
	Село	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (50%)
	Общо	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Бургас	Град	4	2	0	1	2	1	0	1	11 (91.7%)
	Село	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
	Общо	5	2	0	1	2	1	0	1	12
Варна	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	25	32	34	33	27	16	23	246
		(73.7%)	(83.3%)	(74.4%)	(68%)	(73.3%)	(64.3%)	(72.7%)	(69.7%)	(72.1%)
	Село	20	5	11	16	12	15	6	10	95
	(26.3%)	(16.7%)	(25.6%)	(32%)	(26.7%)	(35.7%)	(27.3%)	(30.3%)	(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 – най-голям е процентният му дял в областите: Кърджали (100%), Русе (100%), Сливен (100%), Хасково (100%), в местата за лишаване от свобода (100%), София град (92.7%), Бургас (91.7%), Видин (91.3%),

Перник (85.7%), Варна (82.8%), Пазарджик (81.2%), Търговище (80%), 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%), Разград (100%); където 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.

На *Фигура 5* е представено разпределението на пациентите с MDR-TB по населено място (градове и села) по години и общо за периода.



Фигура 5. Разпределение на регистрираните пациенти с MDR-TB в България (n=341) за периода 2007-2014 г. по населено място

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 [74] установяват, че един от предиктивните фактори за неблагоприятен изход при случаите с XDR-TB е свързан с местоживеене в градовете.

Възраст и пол

Средната възраст на пациентите с MDR-TB е 44.4 ± 15.571 години (възрастта към датата на диагностициране на мултирезистентността), като варира между 1 и 97 години. Тя е по-малка от средната възраст на всички новорегистрирани случаи с туберкулоза в страната:

- през 2014 г. – 46.0 години [107];
- през 2015 г. – 45.8 години [108];
- през 2016 г. – 46.1 години [9].

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 [107];
- през 2015 г. – 1.9/1 [108];
- през 2016 г. – 2.0/1 [9].

Регистрирани са 255 мъже (74.8%) със средна възраст 46.31 ± 14.932 години, която варира между 1 и 97 години; и 86 жени (25.2%) със средна възраст 38.73 ± 16.128 години, която варира между 1 и 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.

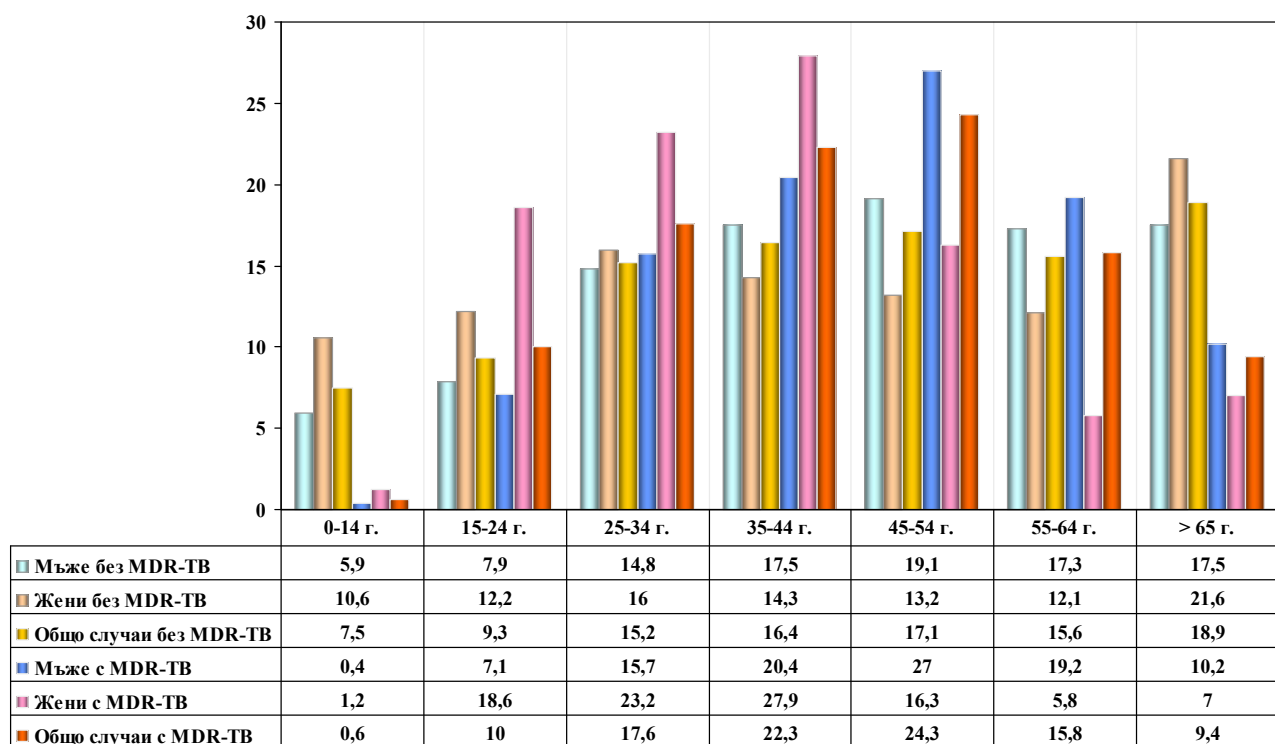
В Таблица 5 е представено разпределението по пол и възрастови групи при пациентите с MDR-TB през отделните години и общо за изследвания период.

Таблица 5. Разпределение на регистрираните пациенти с MDR-TB в България за периода 2007-2014 г. по пол и възрастови групи

Възрастова група	Тип пациент	Пол	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.
0-14 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	196	227	210	216	175	178	146	145	1 493 (7.5%)
		Мъже	98	131	117	101	96	93	64	81	781 (3.9%)
		Жени	98	96	93	115	79	85	82	64	712 (3.6%)
		М:Ж	1.0	1.4	1.3	0.9	1.2	1.1	0.8	1.3	1.1
	Случаи с MDR-TB	Общо	0	0	0	1	1	0	0	0	2 (0.6%)
		Мъже	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (0.3%)
		Жени	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.3%)
		М:Ж	неприл.	неприл.	неприл.	0	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	1.0
15-24 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	311	318	291	249	208	193	161	123	1 854 (9.3%)
		Мъже	169	192	158	126	117	111	88	75	1 036 (5.2%)
		Жени	142	126	133	123	91	82	73	48	818 (4.1%)
		М:Ж	1.2	1.5	1.2	1.0	1.3	1.4	1.2	1.6	1.3
	Случаи с MDR-TB	Общо	11	3	2	3	4	7	1	3	34 (10%)
		Мъже	5	2	1	1	1	6	1	1	18 (5.3%)
		Жени	6	1	1	2	3	1	0	2	16 (4.7%)
		М:Ж	0.8	2.0	1.0	0.5	0.3	6.0	неприл.	0.5	1.1
25-34 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	463	500	402	401	375	344	291	253	3 029 (15.2%)
		Мъже	279	315	245	256	254	228	191	189	1 957 (9.8%)
		Жени	184	185	157	145	121	116	100	64	1 072 (5.4%)
		М:Ж	1.5	1.7	1.6	1.8	2.1	2.0	1.9	3.0	1.8
	Случаи с MDR-TB	Общо	14	2	4	9	10	7	8	6	60 (17.6%)
		Мъже	11	0	2	5	7	4	6	5	40 (11.7%)
		Жени	3	2	2	4	3	3	2	1	20 (5.9%)
		М:Ж	3.7	0	1.0	1.3	2.3	1.3	3.0	5.0	2.0
35-44 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	464	496	440	439	395	376	325	324	3 259 (16.4%)
		Мъже	341	355	309	308	280	260	215	232	2 300 (11.6%)
		Жени	123	141	131	131	115	116	110	92	959 (4.8%)
		М:Ж	2.8	2.5	2.4	2.4	2.4	2.2	2.0	2.5	2.4
	Случаи с MDR-TB	Общо	17	12	14	7	6	6	4	10	76 (22.3%)
		Мъже	12	7	8	7	5	3	3	7	52 (15.2%)
		Жени	5	5	6	0	1	3	1	3	24 (7.1%)
		М:Ж	2.4	1.4	1.3	неприл.	5.0	1.0	3.0	2.3	2.2
45-54 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	513	528	515	404	391	382	323	355	3 411 (17.1%)
		Мъже	384	394	372	302	286	286	243	255	2 522 (12.7%)
		Жени	129	134	143	102	105	96	80	100	889 (4.4%)
		М:Ж	3.0	2.9	2.6	3.0	2.7	3.0	3.0	2.6	2.8
	Случаи с MDR-TB	Общо	13	7	14	12	10	13	6	8	83 (24.3%)
		Мъже	12	5	12	11	8	10	5	6	69 (20.2%)
		Жени	1	2	2	1	2	3	1	2	14 (4.1%)
		М:Ж	12.0	2.5	6.0	11.0	4.0	3.3	5.0	3.0	4.9
55-64 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	471	495	435	396	377	340	299	281	3 094 (15.6%)
		Мъже	346	358	307	298	268	255	237	210	2 279 (11.5%)
		Жени	125	137	128	98	109	85	62	71	815 (4.1%)
		М:Ж	2.8	2.6	2.4	3.0	2.5	3.0	3.8	3.0	2.8
	Случаи с MDR-TB	Общо	10	4	4	13	8	8	3	4	54 (15.8%)
		Мъже	10	4	4	11	7	7	3	3	49 (14.3%)
		Жени	0	0	0	2	1	1	0	1	5 (1.5%)
		М:Ж	неприл.	неприл.	неприл.	5.5	7.0	7.0	неприл.	3.0	9.8
>65 г.	Случаи без MDR-TB	Общо	544	556	575	494	441	425	365	358	3 758 (18.9%)
		Мъже	349	329	350	297	273	264	228	215	2 305 (11.6%)
		Жени	195	227	225	197	168	161	137	143	1 453 (7.3%)

		М:Ж	1.8	1.4	1.6	1.5	1.6	1.6	1.7	1.5	1.6
	Случаи с MDR-TB	Общо	11	2	5	5	6	1	0	2	32 (9.4%)
		Мъже	8	1	4	5	5	1	0	2	26 (7.6%)
		Жени	3	1	1	0	1	0	0	0	6 (1.8%)
		М:Ж	2.7	1.0	4.0	неприл.	5.0	неприл.	неприл.	неприл.	4.3
Общо	Случаи без MDR-TB	Общо	2 962	3 120	2 868	2 599	2 362	2 238	1 910	1 839	19 898 (100%)
		Мъже	1 966	2 074	1 858	1 688	1 574	1 497	1 266	1 257	13 180 (66.3%)
		Жени	996	1 046	1 010	911	788	741	644	582	6 718 (33.7%)
		М:Ж	2.0	2.0	1.8	1.9	2.0	2.0	2.0	2.2	2.0
	Случаи с MDR-TB	Общо	76	30	43	50	45	42	22	33	341 (100%)
		Мъже	58	19	31	40	34	31	18	24	255(74.8%)
		Жени	18	11	12	10	11	11	4	9	86 (25.2%)
		М:Ж	3.2	1.7	2.6	4.0	3.1	2.8	4.5	2.7	2.9

На *Фигура 6* е представено разпределението на случаите без наличие и с MDR-TB по пол и възрастови групи общо за периода 2007-2014 г.



Фигура 6. 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 периода 2007-2014 г.:

- 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);

т.е. 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. [66] 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. [73] 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 случая (31.7%);
- Лечение след неуспех на Категория I – 37 случая (10.8%);
- Лечение след прекъсване на Категория I – 35 случая (10.3%);
- Неуспех от повторно лечение – 11 случая (3.2%);
- Прекъсване на повторно лечение – 12 случая (3.5%);
- Други на повторно лечение – 6 случая (1.8%).

Разпределението на пациентите по години според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза е представено в Таблица 6.

Таблица 6. Разпределение на пациентите с MDR-TB по години и за периода 2007-2014 г. по пол и според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза.

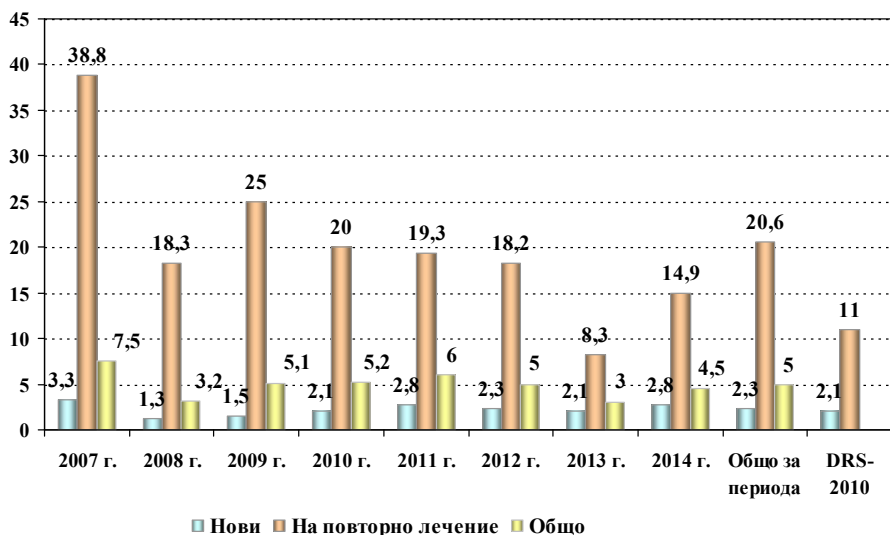
Тип случай с MDR-TB		Пол	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Общо за 2007-2014 г.
Нови	Мъже	22	8	5	13	11	10	11	13	93 (27.3%)	
	Жени	7	3	6	4	6	6	2	5	39 (11.4%)	
	Общо	29	11	11	17	17	16	13	18	132 (38.7%)	
На повторно лечение	Рецидиви	Мъже	9	7	13	15	16	11	4	5	80 (23.5%)
		Жени	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	30 (8.8%)
		Жени	5	0	1	1	0	0	0	0	7 (2%)
		Общо	18	1	3	7	2	6	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	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	4 (1.2%)
		Общо	1	1	2	2	1	2	1	1	11 (3.2%)
	Прекъсване на повторно лечение	Мъже	0	1	3	1	3	1	0	0	9 (2.6%)
		Жени	0	1	0	2	0	0	0	0	3 (0.9%)
		Общо	0	2	3	2	2	1	0	0	12 (3.5%)
	Други	Мъже	1	1	0	0	0	0	0	3	5 (1.5%)
		Жени	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
		Общо	1	2	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 7.

Таблица 7. 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 7 е представено съотношението на случаите с MDR-TB (в проценти) според наличието или отсъствието на предшестващо лечение за туберкулоза, и сравнение с резултатите от проведеното през 2010 г. Национално проучване за лекарствената резистентност в България (DRS-2010).



Фигура 7. Съотношение на случаите с MDR-TB (в проценти) според наличието или отсъствието на предшестващо лечение за туберкулоза и общо за всички регистрирани с MDR-TB за всяка отделна година, средно за периода 2007-2014 г. и сравнение с резултатите от проведеното през 2010 г. Национално проучване за лекарствената резистентност в България (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, разпределени както следва:

- само с белодробна форма на MDR-TB – 323 случая (94.7% от всички регистрирани);
- с белодробна и плеврална локализация – 8 случая (2.3% от всички регистрирани);
- с белодробна, плеврална, на периферните лимфни възли и друга локализация (перикардит) – 1 пациент (0.3% от всички регистрирани);
- с белодробна форма и локализация във вътрегръдните лимфни възли – 1 пациент (0.3% от всички регистрирани);
- с белодробна и стомашно-чревна локализация – 2 случая (0.6% от всички регистрирани);
- с белодробна и друга локализация – 1 пациент (0.3% от всички регистрирани).

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 секрет;
- 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 (ВАСТЕС®MGIT960), в съответствие с препоръките на СЗО и международните стандарти. 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%). Разпределението на пациентите според типа на резистентността е представено в *Таблица 8*.

Таблица 8. 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%

В НРЛ по туберкулоза ТЛЧ към лекарства от втори ред са проведени при 264 случая (77.4%):

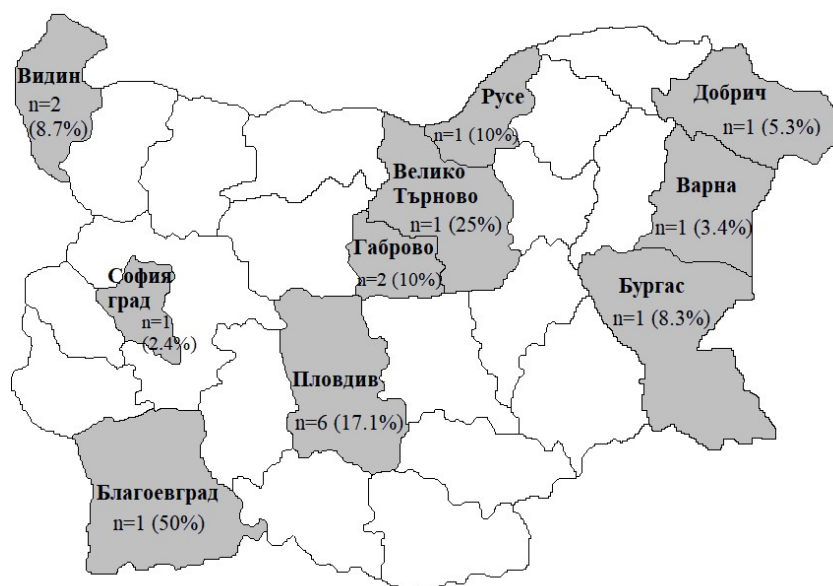
- 218 случая са с чувствителност към офлоксацин (Ofx), амикацин (Am), канамицин (Km) и капреомицин (Cm);
- 24 случая са с резистентност само към Ofx;
- 3 случая са с резистентност към трите инжекционни препарата;
- **17 случая (6.4%** от изследваните с ТЛЧ към втори ред лекарства) са с **XDR-TB** (11 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 9.

Таблица 9. Разпределение на пациентите с MDR-TB, изследвани в НРЛ по туберкулоза с ТЛЧ към противотуберкулозни 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%	Pre-XDR-TB (11%)
Резистентен (R)	Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	Чувствителен (S)	24	9.1%	
Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	Чувствителен (S)	1	0.3%	XDR-TB (6.4%)
Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	Резистентен (R)	16	6.1%	
Общо изследвани				264	100%	

На *Фигура 8* са представени случаите с XDR-TB, разпределени по области в страната.



Фигура 8. 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 НПЛ 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. [7], и двойно по-нисък от този за Европейския регион на СЗО – 13.1% през 2016 г. [9]. 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 противотуберкулозни 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.

Сравнителната характеристика на двете групи случаи с MDR-TB – нелекувани и лекувани в съответствие с международните стандарти пациенти, е представена в Таблица 10.

Таблица 10. 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

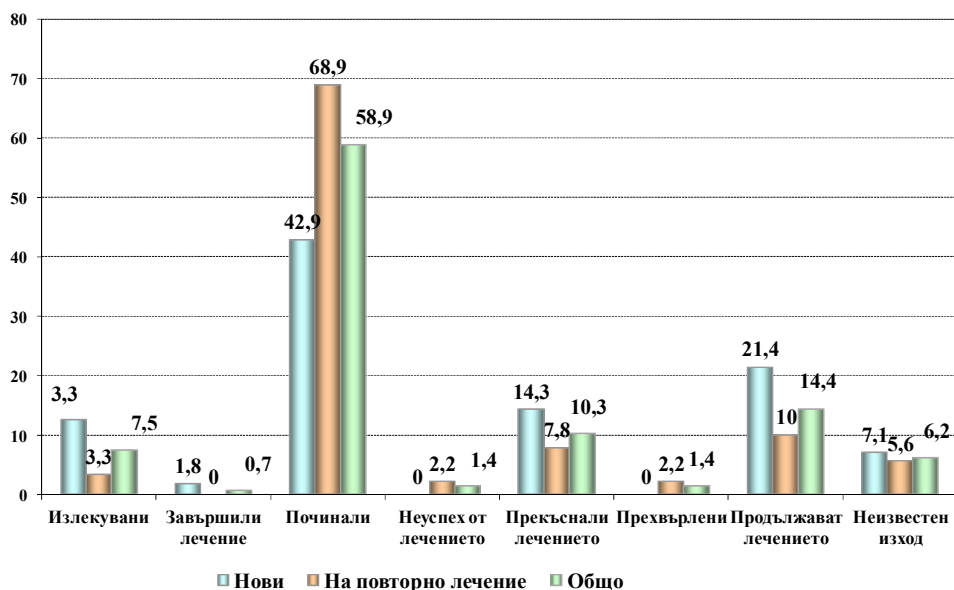
лечението при навременно диагностициране на резистентните форми на туберкулоза.

Изход от лечението на лекуваните с непълноценни терапевтични режими пациенти с MDR-TB

В Таблица 11 и Фигура 9 е представен изходът от лечението на нелекуваните в съответствие с препоръките на СЗО и международните стандарти случаи с MDR-TB.

Таблица 11. 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 9. 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 съпоставим с този при нелекуваните пациенти с туберкулоза в миналото – с **високо ниво на смъртност и неблагоприятни резултати.**

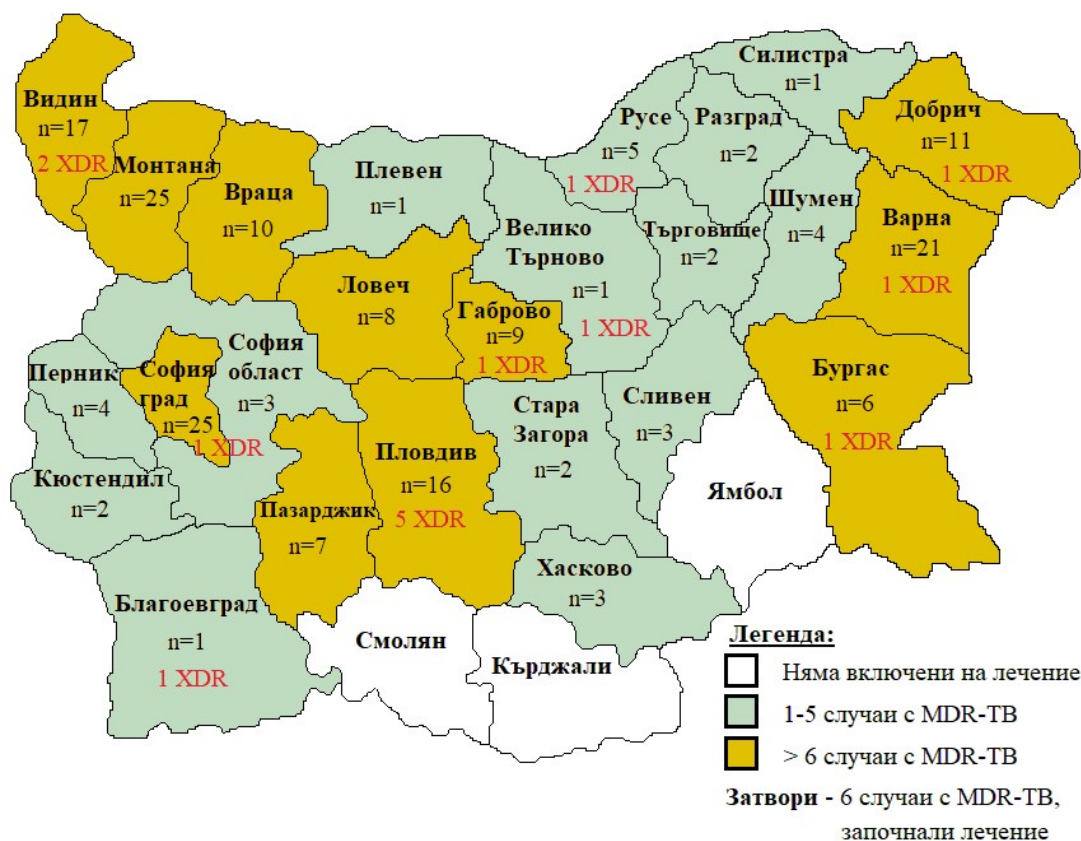
Лекувани пациенти с MDR-TB

От медицинската документация, налична в Сектора за лечение на MDR-TB и Микробиологична лаборатория при СБАЛББ-Габрово ЕООД, 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 информация 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 10* е представено разпределението на пациентите, започнали лечение, по области в страната.



Фигура 10. 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 произхождат 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 12.

Таблица 12. *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 прилагането 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 13.

Таблица 13. *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%
Ишемична 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%

При много от пациентите има няколко придружаващи заболявания:

- 2 пациенти с хронична бронхиална обструкция, артериална хипертония и заболяване на СЧТ;
- 1 пациент с хронична бронхиална обструкция, артериална хипертония и мозъчен инсулт;
- 1 пациент с хронична бронхиална обструкция и артериална хипертония;
- 4 пациенти с хронична бронхиална обструкция и ИБС;
- 1 пациент със захарен диабет – ИЗТ, артериална хипертония и мозъчен инсулт;
- 1 пациент със захарен диабет – ИЗТ и артериална хипертония;
- 1 пациент със захарен диабет – НИЗТ, артериална хипертония, заболяване на СЧТ и системно заболяване;
- 1 пациент със захарен диабет – НИЗТ, артериална хипертония и ИБС;
- 2 пациенти със захарен диабет – НИЗТ и артериална хипертония;
- 2 пациенти с артериална хипертония и мозъчен инсулт;
- 1 пациент с артериална хипертония, епилепсия и заболяване на СЧТ;
- 1 пациент с артериална хипертония, психиатрично, урогенитално заболяване и анемия;
- 3 пациенти с артериална хипертония и заболяване на СЧТ;
- 1 пациент с ИБС и карцином/тумор;
- 1 пациент с ИБС, психиатрично заболяване и заболяване на СЧТ;
- 1 пациент с ИБС и заболяване на СЧТ;
- 1 пациент с психиатрично заболяване и заболяване на СЧТ;
- 1 пациент със заболяване на СЧТ и урогенитално заболяване;
- 1 пациент със заболяване на СЧТ и системно заболяване;

- 1 пациент със заболяване на СЧТ и сифилис;
- 1 пациент с карцином/тумор и системно заболяване.

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/или културелно потвърдено) в началото на терапевтичния курс. Данните са представени в *Таблица 14*.

Таблица 14. 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 [74] 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 15* са представени рентгенографските промени и ангажираните белодробни дялове при пациентите с MDR-TB, започнали лечение.

Таблица 15. 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 вътрегръдни лимфни възли	1	0.5%
Липса на рентгенографски промени в гръдния 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. [73] при 979 пациенти с MDR-TB, лекувани в Латвия за периода 2000-2004 г., което свързва неблагоприятния изход от лечението с двустранни кавитации на рентгенография.

Усложнения в хода на лечението за MDR-TB

Усложненията на MDR-TB при някои пациенти са представени в Таблица 16.

Таблица 16. 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%

При част от пациентите има няколко усложнения на заболяването:

- 1 пациент с кахексия, анемия и емпием;
- 1 пациент с кахексия, кръвохрачене и анемия;
- 1 пациент с кахексия и кръвохрачене;
- 1 пациент с кахексия и пневмоторакс;
- 2 пациенти с кръвохрачене и анемия;
- 1 пациент с пневмоторакс, анемия и дихателна недостатъчност;
- 1 пациент с пневмоторакс, анемия и емпием;
- 2 пациенти с пневмоторакс и анемия;
- 1 пациент с анемия и дихателна недостатъчност;

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 (Е) – 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 следствие 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 ± E** (при липса на резистентност към лекарствения продукт).

Bastos и сътр. [76] 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. [78] 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), 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. [77], 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 17*.

Таблица 17. 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:

- 1 пациент с кожни, горнодиспептични, диарични, ставно-болкови и неврологични лекарствени реакции;
- 4 пациенти с кожни, горнодиспептични, диарични и ставно-болкови лекарствени реакции;
- 4 пациенти с кожни, горнодиспептични и ставно-болкови лекарствени реакции;
- 2 пациенти с кожни и горнодиспептични лекарствени реакции;
- 2 пациенти с кожни, диарични и ставно-болкови лекарствени реакции;
- 1 пациент с кожни, ставно-болкови и психотични лекарствени реакции;
- 1 пациент с кожни и ставно-болкови лекарствени реакции;
- 1 пациент с кожни и психотични лекарствени реакции;
- 5 пациенти с горнодиспептични, диарични, ставно-болкови и психотични лекарствени реакции;
- 2 пациенти с горнодиспептични, диарични, ставно-болкови лекарствени реакции и увреда на слуха;
- 1 пациент с горнодиспептични, диарични, ставно-болкови лекарствени реакции и хипотиреоидизъм;

- 1 пациент с горнодиспептични, диарични, ставно-болкови лекарствени реакции и хипокалиемия;
- 1 пациент с горнодиспептични, психотични лекарствени реакции и токсичен хепатит;
- 1 пациент с горнодиспептични лекарствени реакции и токсичен хепатит;
- 3 пациенти с горнодиспептични и психотични лекарствени реакции
- 2 пациенти с горнодиспептични лекарствени реакции и увреда на слуха;
- 1 пациент с диарични, ставно-болкови лекарствени реакции и увреда на слуха;
- 1 пациент с диарични, ставно-болкови и психотични лекарствени реакции;
- 4 пациенти с диарични и ставно-болкови лекарствени реакции;
- 1 пациент със ставно-болкови, психотични лекарствени реакции и увреда на слуха;
- 1 пациент със ставно-болкови лекарствени реакции и увреда на слуха;
- 3 пациенти със ставно-болкови и психотични 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 хипотиреоидизъм) 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.**

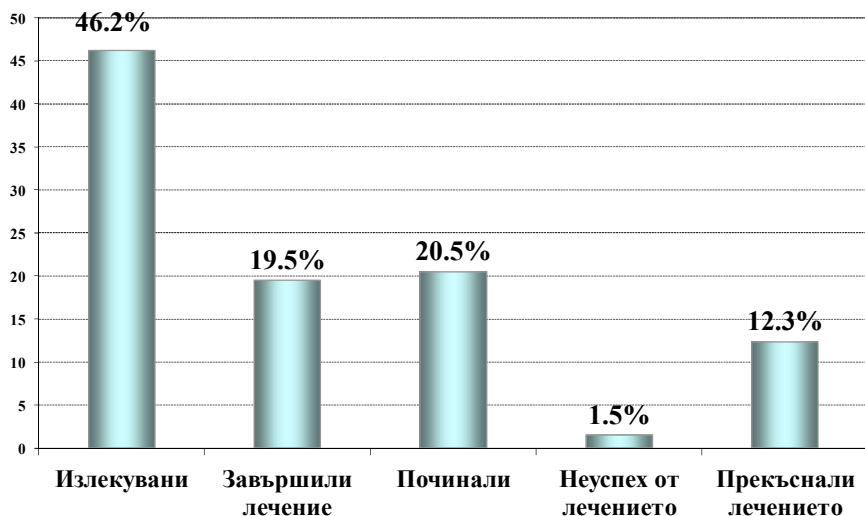
В анализ на изхода от лечението на 43 пациенти с MDR-TB в Иран за периода 2002-2006 г., Masjedi и сътр. [72] установяват, че смъртността е по-висока при пациентите, при които се е наложила промяна в терапевтичния режим поради странични лекарствени реакции.

В мета-анализа на Bastos и сътр. [76] страничните лекарствени реакции варират от 0.5%, свързани с приема на етамбутол (Е), до 12.2% - с PAS.

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



Фигура 11. 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 Аһуја и сътр. [67] с включване на 9 153 пациенти с MDR-TB (54%); съпоставим с цитирания в мета-анализа на Johnston и сътр. [68] – 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. [69], 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. [72] 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.

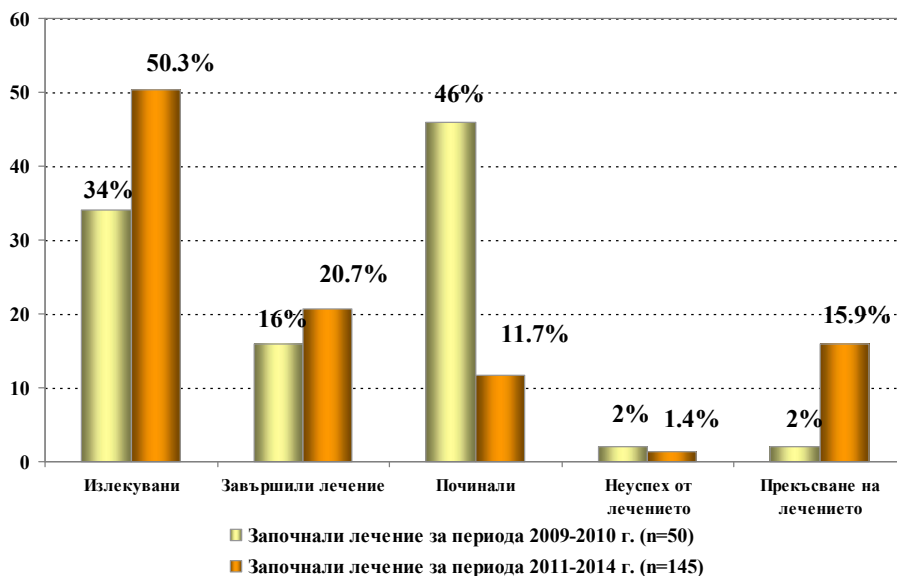
При 979 пациенти с MDR-TB, лекувани в Латвия за периода 2000-2004 г., Leimane и сътр. [73] съобщават успех от лечението при 69.3% от случаите, смъртен изход при 5.7%, прекъснали лечението – при 14.5%, и неуспех от лечението – при 10.3%.

Bastos и сътр. [76] 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. [78] 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 направено разделяне на лекуваните пациенти 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 12* е представен изходът от лечението на тези подгрупи.



Фигура 12. 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 прекъсналите 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 прекъсналите 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 18.

Таблица 18. 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 и по-малко смъртни случаи при новооткритите болни с MDR-TB. 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 19.

Таблица 19. 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		Случаи с микроскопско и културелно бацилоотделяне		Случаи само с културелно бацилоотделяне		Случаи 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 лекарствени продукти.

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 20.

Таблица 20. Изход от лечението на пациентите, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), според комбинацията на MDR-TB с резистентност към останалите лекарствени продукти от 1-ви ред (Етамбутол, Стрептомицин).

Изход от лечението		Случаи с резистентност само към HR		Случаи с резистентност към HRE		Случаи с резистентност към HRS		Случаи 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 някои 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 21.

Таблица 21. 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		Случаи с MDR-TB без резистентност към лекарства от 2-ри ред или ТЛЧ не е проведено		Случаи с MDR-TB с резистентност към инжекционни препарати		Случаи с MDR-TB с резистентност към хинолони		Случаи с XDR-TB		Общо случаи с MDR-TB	
		(n=159)		(n=3)		(n=18)		(n=15)		(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%	90	46.2%
	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. [73] при 48 случаи с екстензивна туберкулоза – 38%, но смъртния изход при нас (66.7%) е

значително по-висок в сравнение със съобщения от авторите (8%). По-лошите резултати при нашите пациенти могат да се обяснят с факта, че по-голямата част от тях (9 случаи) 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. [76] 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:

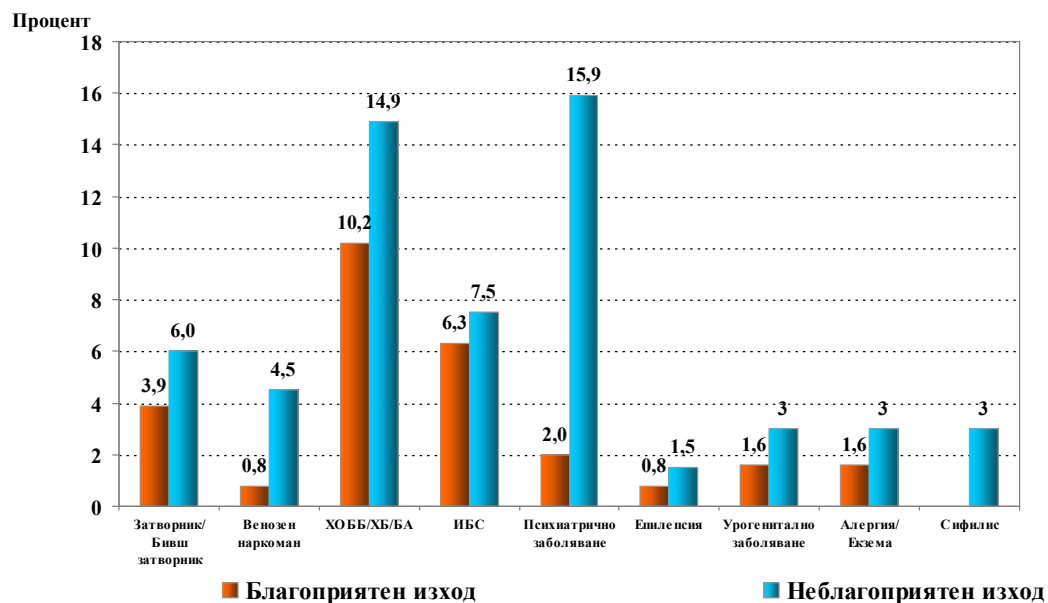
- установените рискови фактори;
- придружаващите заболявания;
- наличие на бацилоотделяне в началото на лечението;
- резистентност към лекарствата от 2-ри ред;
- усложненията на туберкулозното заболяване;
- продължителността на интензивната фаза и на целия курс на лечението;
- прилаганите лекарствени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

Установени са закономерности в подкрепа на основните изводи и заключения, които са посочени в *Таблица 22*.

Таблица 22. 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 егизъм	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

От таблицата се вижда, че независимо от липсата на статистически значими зависимости, при някои от рисковите фактори и придружаващите заболявания процентното съотношение на пациентите с неблагоприятен изход от лечението е по-голямо от тези на 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 13*.

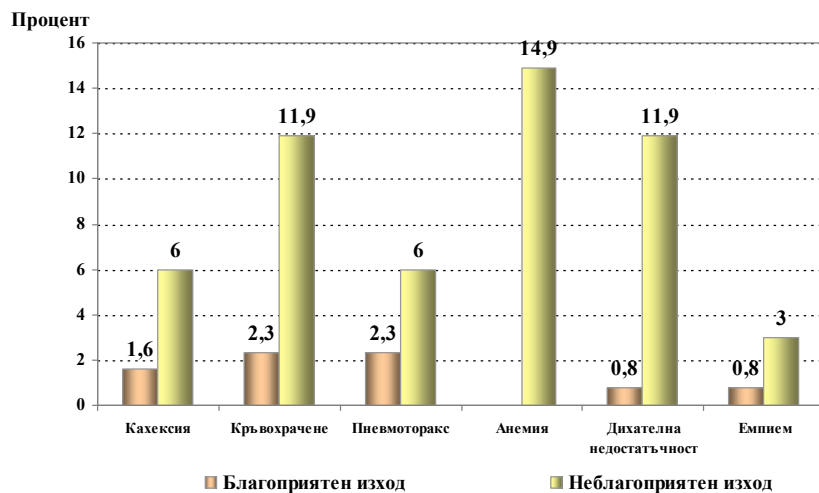


Фигура 13. Съотношение (в проценти) на пациентите с благоприятен и неблагоприятен изход от лечението в зависимост от наличието на някои рискови фактори и придружаващи заболявания.

При анализа на усложненията по точния критерий на Фишер се вижда, че 3 от тях: кръвохрочене ($P=0.009$), анемия ($P<0.0001$) и дихателна недостатъчност ($P=0.001$), имат статистически значима връзка с неблагоприятния изход от лечението. При останалите усложнения: 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. също с тенденция за неблагоприятно действие върху изхода от лечението на базата на данните от извадката. Тези съотношения са представени на Таблица 23 и Фигура 14.

Таблица 23. Зависимости между изхода от лечението на пациентите, започнали лечение за периода 2009-2014 г. ($n=195$), и усложненията на MDR-TB.

Променлива		Изход от лечението				Р-стойност
		Благоприятен ($n=128$)		Неблагоприятен ($n=67$)		
		Брой	Процент	Брой	Процент	
Усложнения	Кахексия	2	1.6%	4	6%	0.184
	Кръвохрочене	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 14. 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 24*.

Таблица 24. 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

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 25.

Таблица 25. 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%

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. Оценката на риска при пациентите с XDR-TB е представена в Таблица 26.

Таблица 26. 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. [70], 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

Зависимостите между изхода от лечението и прилаганите лекарствени продукти за MDR-TB и XDR-TB са представени в Таблица 27.

Таблица 27. Зависимости между изхода на лечението на пациентите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2014 г. (n=195), и прилаганите лекарствени продукти за MDR-TB и XDR-TB.

Променлива		Изход от лечението				Р-стойност
		Благоприятен (n=128)		Неблагоприятен (n=67)		
		Брой	Процент	Брой	Процент	
Лечение с:	Амикацин	58	45.3%	19	28.4%	0.03
	Канамицин	20	15.6%	14	20.9%	0.427
	Капреомицин	72	56.3%	45	67.2%	0.167
	Левифлоксацин	125	97.7%	66	98.5%	1.000
	Протионамид	126	98.4%	66	98.5%	1.000

	ПАСК	127	99.2%	67	100%	1.000
	Циклозерин	114	89.1%	52	77.6%	0.055
	Пиразинамид	122	95.3%	66	98.5%	0.425
	Етамбутол	64	50%	35	52.2%	0.880
	Моксифлоксацин	1	0.8%	5	7.5%	0.019
	Линезолид	1	0.8%	4	6%	0.048
	Амоксицилин/Клавуланова киселина	1	0.8%	5	7.5%	0.012

По отношение на прилаганите противотуберкулозни лекарствени продукти за лечение на пациентите с MDR-TB, налице са следните закономерности:

- 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%.

Оценката на риска при пациентите, при които Амикацин е включен в лечението за MDR-TB, е представен в *Таблица 28*.

Таблица 28. Оценка на риска при пациентите с MDR-TB, при които Амикацин е включен в лечението за периода 2009-2014 г.

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.						

	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		

• 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;

Оценката на риска при пациентите, при които Моксифлоксацин е включен в лечението за MDR-TB, е представен в Таблица 29.

Таблица 29. Оценка на риска при пациентите с MDR-TB, при които Моксифлоксацин е включен в лечението за периода 2009-2014 г.

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.						

	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		

- **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. [78] 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.

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 30*.

Таблица 30. 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 31* този период е представен за различните кохорти пациенти с MDR-TB в зависимост от годините на започване на лечението им.

Таблица 31. 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 2009-2014 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, останалите пациенти с MDR-TB (n=155), са с общ курс средно 624.1 дни (20.8 мес.).

Връзката между продължителността на интензивната фаза и на общия курс на лечение с изхода от лечението е представена в *Таблица 32*.

Таблица 32. 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

Зависимостите между изхода от лечението и нежеланите лекарствени реакции от приложените противотуберкулозни лекарствени продукти са представени в Таблица 33.

Таблица 33. 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.

При детайлно разглеждане на проявите на нежелани лекарствени реакции в според изхода от лечението при кохортата пациенти с MDR-TB (n=195), започнали терапия за периода 2009-2014 г., се установява следното:

- При **излекуваните** – лекарствени реакции се срещат при **73.3%** (66/90 случаи);
- При **завършилите лечение** – при **65.8%** (25/38 случаи);
- При случаите с **неуспех** – при **66.7%** (2/3 случаи);
- При **прекъснатите лечение** – при **58.3%** (14/24 случаи);

т.е. нежеланите лекарствени реакции не могат да се приемат като основание за непридържане и преустановяване на терапевтичния режим.

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.

Използвана литература:

1. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2005;1(1):e5.
2. Warner DF, Mizrahi V. Complex genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Genet.* 2013 Sep 26;45(10):1107-8. doi: 10.1038/ng.2769.
3. Kappelman, J., Alçiçek, M.C., Kazanci, N., Schultz, M., Ozkul, M., Sen, S. Brief communication: first *Homo erectus* from Turkey and implications for migrations into temperate Europe. *American Journal of Physical Anthropology* 135, 110–116 (2008).
4. Dye, C., G.P. Garnett, K. Sleeman, B.G. Williams. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 1998; 352: 1886–91.
5. W.W. Yew, C.H. Chau. Drug-resistant tuberculosis in the 1990s. *Eur Respir J.*, 1995, 8, 1184–1192.
6. Falzon D, Mirzayev F, Wares F. et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J* 2015;45:150–60.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/HTM/TB/2018.20. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
8. Albert H., Nathavitharana R. R., Isaacs C., Pai M., Denkinger C. M., Boehme C. C. (2016). Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur. Respir. J.* 48, 516–525. 10.1183/13993003.00543-2016
9. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2018; ISBN 978-92-9193-598-7. Available on: <http://ecdc.europa.eu>.
10. Migliori GB, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Lange C, Bothamley G, et al. TB and MDR/XDR-TB in European Union and European Economic Area countries: managed or mismanaged? *Eur Respir J.* 2012;39(3):619–25. doi: 10.1183/09031936.00170411.
11. Раданов, Р. Съвременна епидемиология на туберкулозата в Република България. Национален център по здравна информация, 1999. ISBN 954-8775-05-0
12. Ничев, В. Патоморфоза на белодробната туберкулоза у възрастни. Рал Колобър.

- София, 2008. ISBN 978-954-9400-65-6
13. Министерство на здравеопазването. Национална програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България за периода 2012-2015 година. Налична на: <http://www.mh.government.bg>
 14. Д. Стефанова, Костова, Зл. Шопова и М. Стоянова. DOTS стратегия в България. Пилотен проект (1998-2000 г.). Сп. „Пневмология и фтизиатрия”, том XXXVII, 2002, №1: 72-74.
 15. Национален статистически институт. Смъртност по причини по пол и възрастови групи. Налична на: <http://www.nsi.bg>.
 16. Министерство на здравеопазването. Национален център по обществено здраве и анализи. Заболеваемост на населението. Регистрирани заболявания от активна туберкулоза по форма на заболяването. Налична на: <http://ncrhp.government.bg>.
 17. Министерство на здравеопазването. Национална програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България за периода 2017-2020 година. Налична на: <http://www.mh.government.bg>
 18. Gandy, M. The Return of the White Plague: Global Poverty and the 'New' Tuberculosis. Mechanisms of Drug Resistance in M. tuberculosis. 1 ed 2003: Verso Books. ISBN-10: 1859846696.
 19. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
 20. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014.
 21. Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, et al. The World Health Organization standards for tuberculosis care and management. Eur Respir J 2018; 51: 1800098 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00098-2018>].
 22. Goering R., R.I.M., Mims C. Medical Microbiology, Chapter 5. Diagnosis and control; Resistance to Antibacterial Agents. 4th ed 2007: Mosby.
 23. Riccardi, G., Pasca M.R., and Buroni S. Mycobacterium tuberculosis: drug resistance and future perspectives. Future microbiology, 2009. 4(5):597-614.
 24. Pfyffer, G.E. Drug-resistant tuberculosis: resistance mechanisms and rapid susceptibility testing. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 2000.

- 130(49):1909-13.
25. Бачийска, Е. Микробиологични проучвания върху етиологията на мултирезистентната туберкулоза в България. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”. София, 2013.
 26. Palomino JC, Martin A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics* 2014;3:317–340. doi: 10.3390/antibiotics3030317.
 27. Hazbón, M.H.; Brimacombe, M.; Bobadilla del Valle, M.; Cavatore, M.; Guerrero, M.I.; Varma-Basil, M.; Billman-Jacobe, H.; Lavender, C.; Fyfe, J.; García-García, L.; et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 2640–2649.
 28. Somoskovi, A.; Parsons, L.M.; Salfinger, M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir. Res.* 2001, 2, 164–168.
 29. Johnson R.; Streicher E. M.; Louw G. E.; Warren R. M.; van Helden P. D.; Victor T. C. (2006) Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 8(2), 97–111.
 30. Telenti A. Genetics and pulmonary medicine. 5 Genetics of drug resistant tuberculosis. *Thorax.* 1998;53(9):793–7.
 31. Jain, A., and Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: What is next? *J. Biosci.* 2008. 33(4):605-616.
 32. World Health Organization. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. World Health Organization 2015. WHO/HTM/TB/2015.11. ISBN 978 92 4 150861 2
 33. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC; 2016. ISBN 978-92-9193-739-4. doi 10.2900/216384
 34. Министерство на здравеопазването. Методично указание за микробиологична диагностика и лечение на туберкулозата. 2008. Налично на: <http://www.mh.government.bg>.
 35. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J.* 2005;25:564–569. doi: 10.1183/09031936.05.00111304.
 36. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-

- resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
37. Sonya S. Shin, Felix Alcantara, Paul E. Farmer. 10. Clinical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Handbook of Tuberculosis: Clinics, Diagnostics, Therapy and Epidemiology. Edited by Stefan H.E. Kaufmann and Paul van Heiden. Copyright © 2008 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN: 978-3-527-31888-9
 38. Министерство на здравеопазването. Методично указание за терапевтично поведение при резистентна туберкулоза. 2010. Налично на: <http://www.mh.government.bg>.
 39. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
 40. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J 2011;38:516-28. 10.1183/09031936.00073611
 41. Министерство на здравеопазването. Методическо указание за микробиологична диагностика на туберкулозата. 2016. Налично на: <http://www.mh.government.bg>
 42. Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
 43. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition. Partners In Health. Boston, USA. USAID TB CARE II. 2013.
 44. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
 45. Д. Стефанова. Съвременни аспекти на диагноза и лечение на мултирезистентната туберкулоза. Торакална медицина, Том II, 2010, бр. 3, ISSN 1313-9827: 6-12.
 46. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.

47. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., Van Baelen B., van Heeswijk R.P., Dannemann B. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2016;47:564–574.
48. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601799 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>].
49. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2014.23. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
50. Tiberi S, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Zumla A, et al. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology.* 2018;24:86–98. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.10.009.
51. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. World Health Organization 2016. WHO/HTM/TB/2016.04
52. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017;49(3) doi: 10.1183/13993003.02308-2016.
53. Khan FA, Salim MH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, Benedetti A, Bastos M, Lan Z, Jaramillo E. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J.* 2017;50(1):1700061. doi: 10.1183/13993003.00061-2017.
54. Riya Moodley and Thomas R. Codec on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 29-35. DOI: 10.1183/16000617.0080-2015
55. Stephen H. Gillespie. The role of moxifloxacin in tuberculosis therapy. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 19-28. DOI: 10.1183/16000617.0085-2015
56. Fox GJ, Benedetti A, Cox H, et al. Group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600993

- [<https://doi.org/10.1183/13993003.00993-2016>].
57. Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur. Respir. J.* 2015;45(1):161–170.
 58. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Abdo Arbex M, Alarcon Arrascue E. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1758–1766. doi: 10.1183/13993003.00214-2016.
 59. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J.* 2017;50(1) doi: 10.1183/13993003.00648-2017.
 60. Granich RM, Oh P, Lewis B, Porco TC, Flood J. Multidrug resistance among persons with tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA.* 2005 Jun 8; 293(22):2732-9. Erratum in: *JAMA.* 2005 Jul 6; 294(1):44.
 61. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994–1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:748-756.
 62. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Virú FA, Shin SS, Furin JJ, Becerra MC, Barry DJ, Kim JY, Bayona J, Farmer P, Smith Fawzi MC, Seung KJ. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2004 Feb 7; 363(9407):474-81. Review.
 63. Hwang S, Kim H, Kim H, Kim M, Lee S, et al. (2009) Impact of resistance to first-line and injectable drugs on treatment outcomes in MDR-TB. *Eur Respir J* 33: 581–5.
 64. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, Smith I, Suarez P, Antunes ML, George AG, Martin-Casabona N, Simelane P, Weyer K, Binkin N, Raviglione MC. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 Oct; 5(10):887-93.
 65. Manissero D, Hollo V, Huitric E, Kodmon C, Amato-Gauci A. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area: efforts needed towards optimal case management and control. *Euro Surveill.* 2010;15(11):pii=19514.
 66. Law WS, Yew WW, Chiu Leung C, Kam KM, Tam CM, Chan CK, Leung CC. Risk

- factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Sep; 12(9):1065-70.
67. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. (2012) Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. *PLoS Med* 9(8): e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300.
 68. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM (2009) Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 4(9): e6914. doi:10.1371/journal.pone.0006914.
 69. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 Mar;9(3):153-61.
 70. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, Hollm-Delgado MG, Keshavjee S, Deriemer K, Centis R, D'Ambrosio L, Lange C, Bauer M, Menzies D. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42: 156–168.
 71. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010 Jul 1;51(1):6-14. doi: 10.1086/653115.
 72. Masjedi MR, Tabarsi P, Chitsaz E, Baghaei P, Mirsaeidi M, Amiri M V., et al. Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardised regimens, Iran, 2002–2006. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):750–5.
 73. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP, et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *Eur Respir J.* 2010;36:584–93.
 74. Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi-and extensively drug-resistant pulmonary TB. *European Respiratory Journal.* 2009;33(5):1085–94. doi: 10.1183/09031936.00155708
 75. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*2012;40:1430–42.
 76. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for

- treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600803
77. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al.; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42:156–68. 10.1183/09031936.00134712
 78. The Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8; 392(10150):821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
 79. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization 2018.
 80. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klintz S, et al . European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following publication of the new World Health Organization recommendations. *Eur Respir J* 2018; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01617-2018>).
 81. Joint ECDC/WHO-EURO TB country visit. Technical report Bulgaria. 20-24 October 2008
 82. Torossian, A. et al. Study of drug-resistant tuberculosis in Plovdiv region – Bulgaria. IXth ERS Annual Congress – Madrid, Spain, Oct. 1999 – *ERJ*, 1999, Suppl. 30, 402S, 2665.
 83. А. Торосян, А. Гърова, Г. Белев, Ст. Къртев, П. Мандулова и В. Ходжев. Терапевтични проблеми, свързани с ДОТС (Директно obserвирана терапия – съкратени срокове) – осемнадесетмесечен опит в Пловдивска област. Сп. „Пневмология и фтизиатрия”, том XXXVI, 2001: 42-44.
 84. Torosyan AA, Gurova AA, Mandulova PV. A fifteen-month survey of directly observed therapy - short course and antibiotic drug resistance in the region of Plovdiv. *Folia Med (Plovdiv)*. 2000;42(4):10-4.
 85. 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.
 86. Д. Стефанова. Минало и настояще на мултирезистентната туберкулоза. *InSpiro*,

- бр. №1, април 2008: 24-27.
87. Министерство на здравеопазването. Национална програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България за периода 2007-2011 година. Налична на: <http://www.mh.government.bg>
 88. Бачийска Е. Наръчник за микробиологична диагностика на туберкулозата, Изток-Запад, София, 2005.
 89. E. Bachiyska, T. Kantardjiev, A. Ivanova, Y. Atanasova, D. Merdzhanov. Diagnosis of tuberculosis – 5 years experience after the establishment of the TB National Reference Laboratory, National Center Of Infectious and parasitic diseases. *Probl. Inf. Paras. Dis.*, Vol. 38, 2010, 1, 4-6.
 90. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411:253.
 91. T. Varleva, E. Bachiyska, 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.
 92. European Centre for Disease Prevention and Control. Report of the joint ECDC and WHO review of the national tuberculosis programme in Bulgaria. Stockholm: ECDC; 2014; ISBN 978-92-9193-598-7. Available on: <http://ecdc.europa.eu>.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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); ISSN: 2212-5531:131–137.
96. Laserson KF, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *J Tuberc*. 2005;9:640–645.
 97. Gegia M, Kalandadze I, Kempker RR, Magee MJ, Blumberg HM. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2012 May;16(5):e391–396.
 98. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007;62:416–21.
 99. World Health Organization Regional Office for Europe. *The Role of Surgery in the Treatment of Pulmonary TB and Multidrug-and Extensively Drug-Resistant TB*. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
 100. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6–16. doi: 10.5588/ijtld.12.0198
 101. Dravniece G, Cain KP, Holtz TH, Riekstina V, Leimane V, Zaleskis R. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2009;34(1):180–3. doi: 10.1183/09031936.00047208
 102. Paul Kinnear, Colin Gray. *SPSS for Windows Made Simple*. Psychology Press, East Sussex, UK,1997, p386.
 103. Lloyd Fisher, Gerald van Belle. *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences*. John Wiley & Sons, INC. New York. 1993, p991.
 104. S. McKillup. *Statistics Explained. An Introductory Guide for Life Scientists*. Cambridge University Press 2005.
 105. R Development Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2011, ISBN 3-900051-07-0. URL <<http://www.R-project.org/>>.
 106. Национален статистически институт. *Разпределение на населението по градове и села в Република България: 2015, 2016, 2017 г.* Налична на: <http://www.nsi.bg>.
 107. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. Stockholm: European

Centre for Disease Prevention and Control, 2016.

108. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.