

МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ "СВ. СОФИЯ" ЕАД
Vх. № ..... Нах. № ..... 25 / 10.01.2019г.

## С Т А Н О В И Щ Е

на дисертационен труд и автореферат на тема **"МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА И ЕКСТЕНЗИВНОРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА В БЪЛГАРИЯ 2007-14 Г.: РИСКОВИ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ЗА ИЗХОДА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО"**,  
представен за публична защита пред научно жури за присъждане на образователна  
и научна степен "Доктор" от област на висше образование **7 Здравеопазване и спорт**, по професионално направление **7.1 Медицина**, научна специалност  
**Белодробни болести.**

---

**АВТОР НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:** д-р **Владимир Михайлов Миланов**,  
**И.ф. Началник Клиника по фтизиатрия за възрастни;** Клиника по фтизиатрия за възрастни, Многопрофилна болница за активно лечение на белодробни болести „Света София” ЕАД – София, Медицински Факултет, Медицински Университет – София; докторант на самостоятелна подготовка.

### НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

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

**РЕЗЕНЗЕНТ:** проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм; Медицински Факултет, Медицински Университет – София

Избрана за член на Научното жури на представения дисертационен труд със заповед на Ректора на МУ – София, РК-36-2701/28.11.2018г.

Служебен адрес: проф. д-р Даниела Петрова  
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести  
Медицински Факултет, Медицински Университет,  
София  
ул. Георги Софийски 1, 1431, София  
e-mail адрес: [ssn@multicom.bg](mailto:ssn@multicom.bg)

Не съм открила пропуски в приложената от д-р Владимир Михайлов Миланов документация. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

## **ДАННИ ОТ ПРОФЕСИОНАЛНАТА БИОГРАФИЯ НА ДОКТОРАНТА**

**Университетско образование:** 1991г. – магистър, хуманна медицина, Медицински Университет „Проф. Д-р Паракев Стоянов” – гр. Варна

**Професионален стаж:**

От 1991 до 1998г. – лекар-ординатор, старши лекар – Пневмо-фтизиатрично отделение, Окръжна болница – Силистра.

От 1998 до 2006г. – лекар-ординатор – Клиника по туберкулоза, Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Света София” ЕАД – София.

От 2006 до 2013г. – Експерт (младши-старши-главен) – Отдел „Управление на специализирани донорски програми”, Министерство на здравеопазването.

От 2013 до 2015г. – лекар, пневмология и фтизиатрия – Клиника по туберкулоза, Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Света София” ЕАД – София.

От 2015 до 2017г. – лекар пневмология и фтизиатрия – **асистент** – Клиника по белодробна туберкулоза, Многопрофилна болница за активно лечение на белодробни болести „Света София” ЕАД – София, Клиничен център по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София.

От 28.09.2017 г. и понастоящем – **И.ф. Началник Клиника по фтизиатрия за възрастни**, Клиничен център по белодробни болести, Клиника по фтизиатрия за възрастни, Многопрофилна болница за активно лечение на белодробни болести „Света София” ЕАД – София, Медицински факултет, Медицински университет – София.

Общо професионален стаж като лекар и специалист пулмолог – 27 години.

**След дипломно образование:** През 1997г. придобива специалност по Вътрешни болести, Медицински университет – София. През 2002г. придобива специалност по Пневмология и фтизиатрия, Медицински Университет – София. 2013г. придобива образователно-квалификационна степен „Магистър” и професионална квалификация „Обществено здраве и здравен мениджмънт”,

Медицински университет – София.

От 25. 04. 2016г. – докторант на самостоятелна подготовка, по професионално направление Медицина, научна специалност Белодробни болести, към Катедра по белодробни болести, Клиника по фтизиатрия за възрастни, Многопрофилна болница за активно лечение на белодробни болести „Света София” ЕАД – София, Медицински факултет, Медицински университет – София.

**Следдипломно обучение, курсове:**

2003 г. – Регионален курс-обучение за мениджъри в областта на контрола на туберкулозата, организиран от Регионалния офис на СЗО за Европа и Кралската холандска асоциация по туберкулоза (KNCV) – Варшава, Полша.

2008г. – Международен курс-обучение за мениджъри в областта на контрола на мултирезистентната туберкулоза (MDR-TB) – Център на СЗО в Рига, Латвия.

2008г. – Обучение за работа с база-данныте за епидемиологичен надзор на туберкулозата (TESSy), организиран от Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) и Регионалния офис на СЗО за Европа – Стокхолм, Швеция.

2009г. – Работна среща-обучение за регистриране и съобщаване на MDR-TB в 18-те страни с висок приоритет по отношение на туберкулозата в Европейския регион на СЗО – Истанбул, Турция.

**Научна дейност**

Д-р Владимир Михайлов Миланов има повече от 30 публикации и съобщения в международни и национални научни списания и форуми. Имел е участие с постери в годишните конгреси на Европейското респираторно дружество (ERS; European Respiratory Society) през 2006, 2011 – 2018 г. Участвал е в написване на раздели „Туберкулоза. Епидемиология”, „Туберкулоза. Етиология, патогенеза и имунологични механизми”, „Туберкулоза. Лекарствена резистентност”, „Туберкулоза. Латентна туберкулозна инфекция” и „Туберкулоза. Страницни ефекти на терапия” в „Глава 5. Туберкулоза” на ръководство „Белодробни болести. Част II. Клинична пулмология” под редакцията на Коста В. Костов, изд. на InSpiro, 2016 г.

За периода 2007 – 2013г. е изпълнявал функциите на медицински координатор на Програмите за туберкулоза към Министерство на образованието, финансиирани от Глобалния фонд за борба със СПИН, туберкулоза и малария; контактно лице по проблемите на епидемиологичния надзор на туберкулозата към Европейския център за превенция и контрол на заболяванията – Стокхолм, Швеция, и Регионалното бюро на Световната здравна организация – Копенхаген, Дания. От 2009 г. до настоящия момент е член на Експертната група за назначаване и проследяване на лечението на пациентите с мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB) към СБАЛББ – Габрово ЕООД.

Член е на БЛС, БДББ и ERS.

Владее отлично писмено и говоримо английски и руски език. Има отлична компютърна грамотност.

Д-р Владимир Михайлов Миланов е утвърден ерудиран лекар и преподавател, със забележителна теоретична подготовка, богат клиничен опит и широка обща култура. Професионалните му интереси са свързани основно с проблемите на диагностиката, лечението и контрола на туберкулозата; ко-инфекцията HIV/туберкулоза; туберкулозата с лекарствена резистентност; латентната туберкулозна инфекция; нетуберкулезните микобактериози; възпалителните заболявания на белите дробове.

Има опит в работата си като асистент и участва в подготовката на студенти на български и английски език. Участва активно като лектор в научни конгреси и симпозиуми в областта на белодробните и вътрешни болести.

## ПРЕЦЕНКА НА ПРЕДСТАВЕНИЯ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

### *1) Актуалност на проблема*

Дисертационният труд на д-р Владимир Михайлов Миланов е посветен на един от най-актуалните проблеми в съвременната медицина, включващ ролята на основните рискови и прогностични фактори за изхода от лечението на мултирезистентна и екстензиворезистентна туберкулоза в България. Туберкулозата е заболяване с важна социална значимост в световен мащаб. След 1990 г. се отбелязва нарастване броя на болните с туберкулоза и СЗО изразява тревогата си от тази тенденция (1993), като декларира, че тя представлява глобална опасност и световен здравен проблем, който се нуждае от спешни мерки за действие.

Туберкулозата заема девето място по света като причина за смърт и второ място след HIV/СПИН, като причина за смърт сред инфекциозните заболявания. Съвременните епидемиологични проучвания по данни на СЗО показват, че през 2017 г. от туберкулоза са заболели 10 млн. души с ниво на разпространение от 133 случая на 100 000 население. 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 лечение) за регистрираните през 2016 г. в глобален мащаб 5.9 млн. нови случаи и рецидиви с туберкулоза е 82%. Проблемът пред съвременния контрол на туберкулозата се свързва със зачестването на случаите с **MDR-TB** (мултирезистентна туберкулоза, едновременно към най-ефективните противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред – Рифампицин и Изониазид). Още по-опасна и трудна за лекуване е **XDR-TB** (екстензиворезистентна туберкулоза – MDR-TB с резистентност към който и да е флуорохинолон, и към поне един от инжекционните медикаменти: Амикацин, Канамицин, Капреомицин). През 2017 г. са регистрирани 558 000 случаи с резистентност към Рифампицин (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.

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.

През 2016 г. случаите с туберкулоза в България са 1 603, с ниво на разпространение от 22.4 на 100 000 население. Пациентите с белодробна MDR-TB са 19 (2.8%). През 2016 г. няма регистрирани с XDR-TB. През 2009 г. страната ни беше включена в групата от 27 страни по света с висок приоритет по отношение на MDR-TB, в която влизат 15 държави от Европейския регион на СЗО, включително 4 страни – членки на ЕС (България, Естония, Латвия, Литва). Това наложи предприемане на всички необходими мерки за установяване на реалното й 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.

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. Всички микробиологични изследвания се осъществяват от Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза към НЦЗПБ и от лабораториите към регионалните лечебни заведения за туберкулоза в съответствие с утвърдените международни стандарти и препоръките на СЗО. Всички случаи с MDR-TB и XDR-TB се потвърждават от НРЛ по туберкулоза. В СБАЛББ – Габрово беше разкрит първият сектор за стационарно лечение и грижи за пациенти с MDR-TB. 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 пациенти с MDR-TB с използване на лекарства с

доказано качество и режими, основани на препоръките на СЗО. Но независимо от постигнатите резултати в световен мащаб, включително и в България, 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 и не на последно място грешки в лечението с монопрофилактика, недостатъчно продължително или започнато своевременно лечение с комбинация от туберкулостатици, широко приложение в общата практика на противотуберкулозни медикаменти при неспецифични белодробни заболявания (пример – рифампицин). Има малко публикации в световен мащаб, а в България липсват такива, за комплексна оценка на рисковите и прогностични фактори за изхода от лечението при мултирезистентна, а още по-малко при екстензивнорезистентна туберкулоза. Това определя изключителната актуалност на проблема разработван в дисертацията на д-р Владимир Миланов. Той провежда лонгитудинално проучване за период от 8 години и оценка на изхода от лечението за период от 6 години. Проучването се базира на данни от Национален регистър за туберкулоза и официални статистически данни за изготвянето на които, дисертантът е участвал активно. В комплексното разработване на представената изследователска работа д-р Миланов е участвал като водещ специалист в проследяването на ефекта и изхода от лечението при тези форми на туберкулоза. Това е амбициозен и изключително актуален и съвременен изследователски проект, който би имал изключително значение в клиничната практика.

Заглавието на дисертационния труд вече показва целите на дисертанта, а именно да се направи комплексен анализ на рисковите и прогностични фактори за изхода от лечението на мултирезистентна и екстензивнорезистентна туберкулоза в България.

## *2) Структура, оформление и автореферат*

Представеният дисертационен труд е структуриран по възприетите у нас правила. Той включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и

методи, резултати онагледени с таблици и фигури и обсъждане, заключение, изводи, научни приноси и книгопис, в обем от 122 страници. Онагледен е добре с 30 таблици и 14 фигури.

Обзорът е написан в обем от 39 страници, като съставлява 32% от дисертационния труд, отговарящо на изискванията. В него много точно и премерено са представени най-важните въпроси свързани с разработвания проблем. Представени са всички нови и съвременни данни за епидемиологията на туберкулозата по света и в Европейския регион на СЗО; микробиологична диагностика на туберкулозата, включително нови съвременни методи и PCR методики. Представени са съвременните изследвания и данни за механизми на развитието на туберкулозата с лекарствена резистентност; основните рискови фактори и подходи в диагностицирането на мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB) и екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB). От изключително значение в литературния обзор са детайлното представяне на основните групи противотуберкулозни лекарствени медикаменти, и начините за лечение и контрол на MDR-TB и XDR-TB. В тези раздели са използвани данни от официални институции и мащабни проучвания, които представлят най-новите достижения в разбирането на възникването, възможността за контрол и оптималното лечение на мултирезистентната туберкулоза.

В раздела за механизмите на развитието на туберкулозата с лекарствена резистентност са представени съвременните разбирания за ролята на генетичните мутации към определен лекарствен продукт (или комбинация от лекарствени продукти). Това е един изключително актуален, нов аспект при определяне на високия риск от развитие на MDR-TB и XDR-TB, и фенотипизацията на тези пациенти. Изключително ценни са и данните от научните проучвания в областта на контрола на MDR-TB и XDR-TB, което показва детайлното познаване на проблема от д-р Миланов. Представени са най-нови данни, включващи големи проучвания, систематични ревюта и мета-анализи за периода 2013 – 2018г.

От изключително значение е доброто познаване на д-р Владимир Миланов не само на данните от световната научна литература, но и проведените за този период изследвания по проблема в България. В раздела „Контрол на резистентната

туберкулоза и научни проучвания в България във връзка с дисертационния труд“, дисертантът представя подробно данните от всички достъпни изследвания проведени за този период в България. Д-р Миланов цитира трудовете на Торосян А. и кол., в които MDR-TB за първи път е регистрирана в България през 1995 г.(75), и последващите публикации на колектив от Пловдив на тази тема. 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. при пилотното въвеждане на DOTS в страната, при което от 123 включени болни MDR-TB се установява при 9 от тях (7.3%), като основен рисков фактор се изтъква неадекватното лечение, при прилагане на стандартните терапевтични режими за чувствителна туберкулоза. В хронологичен ред, дисертантът представя изследванията, създаването на национални институции и постиженията в ранната диагноза на резистентната туберкулоза и контрола на изхода от лечението й. В литературния обзор авторът представя съвременните диагностични методи за диагноза, цитирайки данни от Бачийска и кол., както и тези за определяне на тестове за лекарствена чувствителност (ТЛЧ). В обзора д-р Миланов цитира определянето на ТЛЧ по нитрат-редуктазния метод (известен в България като метод на Калфин – стр.34), използван от дисертанта в неговото проучване.

В литературния обзор д-р Миланов описва и проучванията с екипите, в които участва и получените резултати, които са пилотни за темата разглеждана в дисертацията. Те са публикувани в престижни рефериращи научни български и международни списания (83, 85, 86, 87, 89). В представения обзор са включени данни от Национален регистър за туберкулоза и резултати от контрола и изхода на лечение при MDR-TB в СБАЛББ – Габрово, първият сектор за стационарно лечение и грижи за пациенти с резистентна туберкулоза и последващото им проследяване. Те са дело и на дисертантта, който има водеща роля в дейността на изследователските и действащи екипи.

**Към момента в България липсват комплексни данни относно влиянието на рисковите и прогностични фактори за изхода от лечението на мултирезистентна и екстензивнорезистентна туберкулоза в България. Съществуват единични проучвания, оценяващи влиянието на единични рискови фактори и липсва оценка на прогностичните индикатори. За първи път в България се провежда**

лонгитудинално проучване, на базата на официални данни, в изготвянето на които е участвал и дисертанта, като се актуализира епидемиологичната обстановка, вкл. разпространението и заболеваемостта от MDR-TB и XDR-TB във всички области в България. За първи път с провежда продължително наблюдение за изхода от интензифицираното и последващо лечение при тези пациенти, и се оценява ефекта на лечението.

Много добро впечатление прави ясното и точно мнение на дисертанта по всички засегнати въпроси, като всички твърдения са напълно верни. В литературния обзор д-р Миланов представя обобщения, от което са формулирани заключения за мястото и клиничното значение на представения проблем, оформени са предпоставки за актуалността и необходимостта от провеждане на по-детайлни проучвания в тази насока.

Литературният обзор е изграден на базата на 108 източника от български и чужди автори от последните десет години. Използваните материали показват добро познаване от дисертанта на постигнатите резултати, включително и тези от български автори. Цитациите са точни и коректни. Като цяло литературният обзор показва задълбочената предварителна подготовка на автора по проучвания проблем.

Приемам представеният автореферат, който възпроизвежда добре и в достатъчна степен дисертационния труд.

### ***3) Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията***

Целта и задачите на дисертационния труд са формулирани точно и отговарят на заглавието. Включени са 4 задачи с конкретен характер, изпълнението на които съответства на поставената основна цел, с оглед защитаване на изградената хипотеза в дисертационния труд. Поставените задачи изискват за осъществяването им собствен принос от страна на дисертанта. Те са достатъчно на брой, като авторът се е ограничил от включване на излишно голям брой задачи.

### ***4) Проучени болни и ползвани методи за изследване***

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Владимир Миланов в обем от 18 страници, като са обособени в отделни части подбора на участниците

и използваните методи на изследване. Дизайнът на проучването е издържан и съобразен с изискванията за прецизност и достоверност.

Дисертационният труд е разработен върху 20 239 пациенти с доказана туберкулоза, за периода от 2007 до 2014г. От тях, пациентите с положително културелно изследване са 9 216 (45.5%). Пациентите с проведено ТЛЧ към противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред са 6 821 (74%), от които 341 (5%) са случаите с MDR-TB. Данните са предоставени на дисертанта от отдел „Специализирани донорски програми“ на дирекция „Медицински дейности, проекти и програми“ на Министерство на здравеопазването – Националния туберкулозен регистър; съпоставени са с медицинската документация на пациентите с тези форми на заболяването, лекувани в СБАЛББ-Габрово ЕООД, и с данните в регистрите на НРЛ по туберкулоза при НЦЗПБ-София. От дисертанта е създадена електронна база данни, включваща основните демографски, клинични и микробиологични резултати. Пациентите са били разделени групи, включващи тези с MDR-TB и XDR-TB форми на болестта.

Броят на изследваните лица в групите и подгрупите е изключително голям, което е предпоставка за достоверна статистическа обработка на данните. Използваните методи за изследване на пациентите са описани подробно (определения на използваната терминология; клинични и инструментални данни при резистентна туберкулоза; фенотипни микробиологични изследвания, туберкулостатици и схеми на лечение при MDR-TB и XDR-TB, мониториране на лечението с важен алгоритъм представен в табл. 6 (стр.55) и др.

Статистическите данни са обработени със статистически пакет за персонален компютър SPSS Version 13.0. Използвани са статистически методи за дескриптивна статистика: количествените променливи са отразени като средна (mean) стойност и стандартно отклонение (SD), а в някои случаи са представени и минималната (min) и максималната (max) стойности; качествените променливи са отразени като брой (n) и честота (%) на случаите. За сравняване на две групи е използван T-тест на Student, Paired-Samples, а при повече от две групи – еднофакторен ANOVA. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти). T-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на

две средни (параметрични величини). Нормалността на разпределение на данните е определена с теста на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Пропорциите са сравнени с  $\chi^2$ -тест (Fisher's exact test). Шансът за настъпване на дадено събитие е отразен като съотношение на шансовете (odds ratio – OR) и 95% доверителен интервал (confidence interval – 95% CI). Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0.05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P-стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ .

### **5) Резултати и обсъждане**

Получените резултати са представени и онагледени добре в обем от 49 страници, като напълно обхващат всички поставени задачи от дисертанта. В този раздел резултатите са добре онагледени в таблици и фигури, с добре подчертани статистически зависимости. 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 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 7 (стр.59). 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.

Коректно са интерпретирани получените резултати от разпределението по области в страната на пациентите с туберкулоза, с културелно потвърждение, проведени ТЛЧ, регистрираните случаи с MDR-TB (брой и процентно съотношение спрямо случаите с културелно потвърждение и спрямо тези от тях с проведени ТЛЧ), показано в *Таблица 8* (стр. 61 – 65) и *фиг.3* (стр.65). 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, лица от маргинализирани общности. 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. Така се определят областите с висока честота на MDR-TB: Варна, Видин, Габрово, Добрич, Ловеч, Монтана, Пазарджик, Пловдив, Търговище и Шумен.

От пациентите с MDR-TB, регистрирани през периода, 246 (72.1%) живеят в градовете, а 95 (27.9%) – в селата (табл. 9 и фиг. 5). Получените резултати показват, че сред пациентите с MDR-TB преобладават статистически значимо по-голям процент млади индивиди. Случаите с предшестващо лечение за туберкулоза са 209 (61.3%) от изследваните пациенти с MDR-TB.

При 325 случаи (95.3% от всички регистрирани) материали са били изпратени за изследване и потвърждаване на резистентността от НРЛ по туберкулоза с ТЛЧ (BACTEC® MGIT960), в съответствие с препоръките на СЗО и международните стандарти. 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%) (табл. 13). В НРЛ по туберкулоза ТЛЧ към лекарства от втори ред са проведени при 264 случаи (77.4%): 218 случаи са с чувствителност към офлоксацин (Ofx), амикацин (Am), канамицин (Km) и капреомицин (Cm); 24 случаи са с резистентност само към Ofx и 3 случаи са с резистентност към трите инжекционни препарата (табл. 14).

Въз основа на получените данни от изхода на лечението д-р Миланов е представил и анализирал получените резултати за водещите рискови фактори, които имат значимо влияние, отразени на табл. 17 (стр.85), като в повечето случаи се касае за тяхната комбинация. Получените резултати от дисертанта доказват важното значение на придружаващите заболявания, като водещ рисков фактор в изхода от лечението на резистентните форми на туберкулозата.

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 – важен утежняващ фактор за изхода от лечение.

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 (фиг. 11). 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. Изходът от лечението на пациентите с XDR-TB и на тези с резистентност към някой от противотуберкулозните лекарствени продукти от 2-ри ред се отличава значително от този на останалите случаи с MDR-TB, чувствителни към всички лекарства от втори ред, както е представено в табл. 26.

Анализирайки резултатите, д-р Миланов установява следните зависимости, които определят прогнозата за изхода от лечението при MDR-TB и XDR-TB. Въз основа критерият на Фишер се установява статистически значима зависимост между положителното микроскопско изследване в началото на лечението и изхода от него ( $P=0,004$ ) – 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%.

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. 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.

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. 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.

Не се установява статистически значима зависимост между включването на Линезолид (Lzd) в лечебните режими на пациентите с MDR-TB и изхода от лечението. 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.

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 –  $P=0.048$ . 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.

Изключително важна е цялостната интерпретация на резултатите, представена в обсъждането след всеки един от получените резултати, което подкрепя хипотезата на д-р Владимир Миланов.

#### *6) Извод, научни приноси и препоръки*

Представените шестнадесет основни извода от дисертанта характеризират детайлно получените резултати. Те са ясно и точно формулирани и са резултат от прецизно изпълнение на поставените задачи и цел на дисертационния труд. Изводите са групирани в три основни групи. Посочените епидемиологични данни в изводи 1 и 8 показват, че новооткритите случаи с MDR-TB (2.3%), са по-малко от регистрираните в глобален мащаб (3.5%), а процентът на пациентите с XDR-TB (6.5%) е по-малък от този при регистрираните в глобален мащаб (8.5%). В изводи от 2 до 7 се определят основните рискови фактори, които повлияват изхода на лечението: първично заразяване с щамове с лекарствена резистентност, значение на съотношението на MDR-TB на повторно лечение, по-млада възраст и по-често засягане на жени в тези възрастови групи, по-често засягане на мъжкия пол. От особено важно значение са изводите на базата на получените резултати за прогностичните фактори, влияещи изхода от лечението при резистентна туберкулоза от 9 до 16 – ранно започване на лечението по международните стандарти при установена MDR-TB или XDR-TB; по-добър отговор при пациенти с MDR-TB, инфицирани с щамове без допълнителна резистентност към противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред; по-добри резултати от лечението при включване на амикацин, в сравнение с други парентерални медикаменти; по-добър ефект при скъсяването на периода между потвърждаването от НРЛ по туберкулоза и започването на лечение за MDR-TB; роля на продължителността на лечението и връзката на по-краткия курс с неблагоприятен изход; отчитане на страничните реакции при лечение с антитуберкулозни медикаменти от 2-ри ред с оглед възможност за отказ от лечение. Ключови изводи са 11 (XDR-TB е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход от лечението) и 12 (Някои усложнения на MDR-TB – кръвохрачене, анемия и дихателна недостатъчност, имат статистически значима връзка с неблагоприятния изход от лечението).

Дисертационният труд на д-р Владимир Миланов има подчертано клинично значение с приносен характер в научно-теоретичен и научно-методичен аспект. Основните приноси на дисертационния труд са:

1. За първи път в България е проведено комплексно проучване и анализиране на данните за случаите с MDR-TB и XDR-TB от медицинската документация и от Националния регистър на пациентите с туберкулоза за 8-годишен период, и се оценява изхода от лечението на пациенти с MDR-TB за 6-годишен период в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики.
2. Направена е сравнителна оценка на стандартните режими за лечение на MDR-TB, като се изследва степента и честотата на нежеланите лекарствени реакции и ефектите на продължителния терапевтичен курс.
3. Определени са рисковите и прогностичните фактори за неблагоприятен изход от лечението на пациентите с MDR-TB.

Приносите от научно-приложен характер включват: в диагностичните алгоритми за потвърждаване на MDR-TB да се предвиди задължително комбиниране на молекулярно-генетичните методи (Xpert MTB/RIF и MTBDRplus) за ранно потвърждаване на MTB и на мутациите, определящи резистентността към Рифампицин и Изониазид; необходимост от включване на целевите групи пациенти (прекъснали, неуспех от лечението, хронични случаи) в утвърдения алгоритъм за откриването на резистентните форми на туберкулоза с цел незабавна диагностика, навременно и адекватно лечение; необходимост от активно издирване и многократно проследяване на контактните на пациентите с MDR-TB и XDR-TB; 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.

Представените от дисертанта приноси са от изключително значение. Те са първи за България, като публикуваните данни в чуждестранни научни издания са все още малко и противоречиви. Идентифицирането на пациенти с MDR-TB и XDR-TB се налага от повишения риск от неблагоприятни събития (лош изход от лечението с обичайната туберкулостатична терапия, по-изразените симптоми и по-лошото качество на живот при тези болни), и съответно нуждата от определяне на ТЛЧ и лечение с нови противотуберкулозни медикаменти от 2-ри ред и при подходящ режим и мониторинг.

Нямам съществени забележки и препоръки в така изложените резултати и направените изводи от дисертанта. Д-р Владимир Миланов използва много компетентно получените данни и ги анализира обективно.

В представения дисертационен труд има някои технически грешки: дублирана номерация на таблица 1 в литературния обзор на стр. 15 и стр. 16 и грешно номерирана таблица – табл. 30 (стр. 102 и 103). В раздел **Материал и методи** дисертантът е включил „Определения“ и „Лечение“, което е оправдано с оглед специфичността на изследвания проблем и дава яснота на специалистите пулмолози, които не работят с туберкулоза в ежедневната си практика, както и в общата клинична практика. Предлагам при последващо разработване на този проблем да се намали обема и избегнат повторения с данните от литературния обзор. В раздел **Резултати и обсъждане** е необходимо да се съпоставят получените резултати с повече от тези, които са публикувани по отделните проблеми разглеждани в дисертационния труд. Посочените препоръки са несъществени. Те могат да се отстранят от дисертанта при разработване на една бъдеща работа по проблема, като ръководство или учебно помагало, което да се ползва от специалисти пулмолози и общопрактикуващи лекари в клиничната практика.

Във връзка с дисертационния труд д-р Владимир Михайлов Миланов има 12 отпечатани публикации в международни и национални периодични рефериирани издания. От тях 3 в престижни чуждестранни списания с импакт фактор, едно, от които е *Lancet* 2018; 392: 821–34. **2017/2018 Impact Factor: 53.254.** Дисертантът има девет участия в учебници, монографии, сборници, ръководства и 14 участия в международни конгреси, като резюметата са публикувани в приложение на списание с висок импакт фактор – European Respiratory Journal. Има 16 участия в национални конгреси.

## 7) Заключение

С разработването на дисертационната тема д-р Владимир Михайлов Миланов си е поставила амбициозна и много трудна задача, с която се справя много добре. Представеният дисертационен труд обхваща изключително актуален проблем. Това е фундаментално проучване, в което за първи път в България се прави комплексен анализ на рисковите и прогностични фактори за изхода от

лечението на MDR-TB и XDR-TB, форми на туберкулозата с трудно терапевтично повлияване и висока смъртност. В дисертационния труд д-р Миланов разглежда обстойно проблема, обхващащ период от последните 8 години и терапия за 6 годишен период, базирайки се на официални документи и данни от различни държавни институции, в изготвянето на които той участва активно. Проблемът е изключително актуален, защото неговото разрешаване е тясно свързано с персонализиран избор на правilen диагностично-терапевтичен подход и добър контрол на една социално-значима болест. Получените резултати носят информация с важно клинично-практическо значение и възможност д-р Миланов да продължи работата си в тази насока и подготви учебно помагало (ръководство), което да бъде в помощ на практикуващите лекари в доболничната и специализираната болнична практика.

Дисертационният труд е напълно завършен. Нямам съществени забележки.

Дисертационният труд е написан на професионален медицински език, използван е правилен стил. Считам, че дисертационният труд засяга важна съвременна тема и има подчертани приноси и достойнства.

Дисертационния труд е изцяло дело на дисертанта д-р Владимир Михайлов Миланов, като същевременно отразява и много добрата работа в екип Дисертантът д-р Владимир Миланов покрива многократно необходимите наукометрични критерии за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ по ЗРАС и Правилника на Медицински Университет – София.

**Представям положителната си оценка за дисертационния труд на д-р Владимир Михайлов Миланов. Всичко това ми дава право с пълна убеденост да препоръчам на Уважаемите членове на Научното Жури да оценят положително дисертационния труд „МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА И ЕКСТЕНЗИВНОРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА В БЪЛГАРИЯ 2007-14 Г.: РИСКОВИ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ЗА ИЗХОДА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО“ за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ на дисертанта д-р Владимир Михайлов Миланов, в направление Медицина, специалност Белодробни болести.**

10. 01. 2019

Рецензент:

професор д-р Даниела Петрова, дм

