

Проект!

НАРЕДБА № /

за допълнение на **НАРЕДБА № 1 от 16 януари 2020 г.**

за приемане на фармако-терапевтично ръководство по пневмология и фтизиатрия

(обн. в ДВ, бр. 8 от 2020 г., изм. и доп. ДВ, бр. 66 от 2020 г., изм. ДВ. бр.93 от 7 ноември 2023 г.)

§1. В приложението към член единствен, се правят следните допълнения:

1. Създава се глава IX. „ТУБЕРКУЛОЗА“:

„IX. ТУБЕРКУЛОЗА

1. Значимост на проблема

Туберкулозата (ТВ), хронично протичащо системно инфекциозно заболяване, е една от водещите причини за смърт в световен мащаб. Преди пандемията от коронавирусна болест – 2019 (COVID-19), ТВ беше водещата причина за смърт от един инфекциозен причинител. Болестта обичайно засяга белите дробове (белодробна ТВ) и се разпространява по въздушно-капков път от болните, обикновено чрез кашлица.

2. Етиология

Причинителят на болестта, *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ), принадлежи към род *Mycobacterium*, който включва също причинителя на проказата, *Mycobacterium leprae*, и над 200 видове и подвидове от нетуберкулозните микобактерии (НТМ) – хетерогенна група от широко разпространени в околната среда сапрофитни микроорганизми, които обитават водата, почвата и растителността, и при определени условия могат да предизвикат опортюнистични системни инфекции и дисеминирани заболявания при човека.

Микобактериите са аеробни, неподвижни Грам-положителни киселинноустойчиви бактерии (КУБ), съдържащи повишено количество липопротеини в клетъчната си стена, което я прави хидрофобна и значително по-дебела от повечето други бактерии. Тези характеристики са причина за непроникливостта им за хидрофилни вещества и устойчивостта им на тежки метали, дезинфектанти и антибиотици. Хидрофобността е фактор, който способства за разпространението им чрез аерозоли и устойчивостта на високи температури и при ниско рН на средата. Въпреки, че микобактериите са Грам положителни, поради специфичното

устройството на клетъчната им стена се използват други оцветителни техники.

ТВ при хората може да се развие в резултат на инфекция не само от МТВ; подобна клинична картина може да бъде предизвикана и от видовете: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae*, *M. mungi*, *M. dassie*, *M. oryx*, които заедно с МТВ са обединени в *M. tuberculosis complex*.

3. Епидемиология

Около 1/4 от населението по света е с латентна туберкулозна инфекция (ЛТБИ), т.е. тези лица са инфектирани с МТВ, но (все още) не са болни и не могат да разпространяват тази инфекция. ЛТБИ представлява огромен резервоар за развитието на активна ТВ – около 1/10 от инфектираните лица развиват активна туберкулоза по време на живота си. Имунокомпрометираните лица са особено изложени на риск от развитие на активна ТВ, тъй като реактивирането на ЛТБИ е тясно свързано със способността на имунитета на гостоприемника да осигури адекватен имунен отговор. Лицата, инфектирани с вируса на човешкия имунен дефицит (HIV), лицата с имунно-медирирани възпалителни заболявания, приемащи лечение със системни кортикостероиди и антагонисти на тумор некротизиращия фактор – алфа (TNF- α), пациентите на хемодиализа, кандидатите за трансплантация и реципиентите са с повишен риск от реактивиране на ТВ.

Според изчисления на Световната здравна организация (СЗО), през 2022 г. по света от ТВ са заболели 10,6 млн. души, което се равнява на 133 случая на 100 000 население. От тях 6,3% са лица, живеещи с HIV. Повечето случаи са в страните от Югоизточна Азия, Африка и западното Тихоокеанско крайбрежие.

Пандемията с COVID-19 се отрази неблагоприятно върху контрола на ТВ – поради намален капацитет на здравните системи да продължат да предоставят услуги; по-малко желание и възможности на засегнатите лица за търсене на здравни грижи в условията на локдаун и свързаните ограничения за придвижване; опасения за рисковете от посещения на лечебни заведения по време на пандемия, както и стигма поради сходства в симптомите, дължащи се на ТВ и COVID-19. В резултат на това в глобален мащаб се отбелязва намаление на регистрираните случаи, както и увеличаване на броя починали от ТВ – по данни на СЗО през 2022 г. в световен мащаб има 1,13 млн. смъртни случаи сред HIV-отрицателните и 167 хил. смъртни случаи сред HIV-позитивните лица.

Туберкулозата с лекарствена резистентност (DR-TB) продължава да бъде заплаха за общественото здраве. Понастоящем СЗО използва пет категории за класифициране на случаите с DR-TB:

- **Мултирезистентна ТВ (MDR-TB; Multi Drug-Resistant TB)** – с резистентност едновременно към изониазид и рифампицин – двете най-ефективни лекарства от първа линия (FLDs; First-Line Drugs);
- **Рифампицин-резистентна ТВ (RR-TB; Rifampicin-Resistant TB);**
- **Резистентна на изониазид и чувствителна на рифампицин ТВ (Hr-TB);**
- **Екстензивнорезистентна ТВ (XDR-TB; Extensively Drug-Resistant TB)** – с едновременно наличие на MDR/RR-TB и на резистентност към който и да е флуорохинолон, и към поне един от медикаментите бедаквилин и линезолид;
- **Пре-екстензивнорезистентна ТВ (pre-XDR-TB)** – с едновременно наличие на MDR/RR-TB и на резистентност към който и да е флуорохинолон.

По изчисления на СЗО през 2022 г. по света има 410 хил. случаи с MDR-TB и RR-TB (MDR/RR-TB) – 3.9% от общо прогнозираните 10,6 млн. души с ТВ; 160 хил. случаи с MDR/RR-TB са починали. Все още не може да се прогнозира точно броят на контактните на случаите с MDR/RR-TB – по предварителни изчисления лицата с латентна инфекция с MDR/RR-TB са около 19 млн. души, които са в риск от активиране на тези форми на ТВ.

В световен мащаб бремето на MDR/RR-TB варира значително между отделните региони и страни. По данни на СЗО, от регистрираните и съобщени през 2022 г. 177 853 случая с MDR/RR-TB, най-засегнати са Югоизточна Азия (47%), Европа (19%), западното Тихоокеанско крайбрежие (15%) и Африка (13%).

Hr-TB е най-разпространената форма на DR-TB. Проучване на данни от 156 центрове за периода 2003-2017 г. предполага разпространение на Hr-TB сред 7,4% от новооткритите и 11,4% сред лекуваните преди това лица с TB.

4. Предаване на инфекцията

Основен източник на инфекция е болният от активна белодробна TB. Болестта обичайно се предава по въздушно-капков път чрез инхалиране на малки въздушни капчици (аерозоли с размер $< 5 \mu\text{m}$), съдържащи МТВ, основно чрез кашлица, кихане, пеене, говор и други дихателни движения, от лица с активна белодробна TB. Хората с наличие на разпадания на формите на белодробната TB (каверни) са особено заразни поради големия брой МТВ, съдържащи се в кухините. По-рядко инфекцията може да се разпространи при дейности, причиняващи аерозолизиране – при работа в интензивни отделения, микробиологични лаборатории, дисекционни помещения, бронхоскопски процедури или при промиване на инфектирани рани.

По изчисления на СЗО, всеки пациент с нелекувана активна белодробна TB може да зарази 10-15 души годишно. Бацилоотделянето и заразността зависят от вирулентността на причинителя и от количеството на отделените МТВ (пациентите с положителни микроскопски изследвания са с по-голямо бацилоотделяне от тези само с положителни културелни изследвания; както и тези с наличие на кухини поради по-големия бактериален товар). Факторите на околната среда също играят важна роля – експозицията, особено при чести продължителни контакти в семейна среда и в условията на затворени и недобре вентилирани помещения. Медицинският персонал в близък контакт и ангажиран с обработване на биологични материали от случаи с активна TB, също е изложен на повишен риск, особено при неспазване на мерките за контрол на инфекцията.

Бацилоотделянето бързо намалява веднага след началото на ефективното лечение – обикновено в рамките на 2 седмици; микобактериите стават по-малко заразни, дори при изолирането им в храчките; интензивността на кашлицата намалява.

Аерозолите, съдържащи МТВ, могат да се запазят в затворени помещения за по-дълъг период от време и по този начин (въздушно-прахов път) може да се засили вероятността за разпространение на болестта.

Възможно е заразяване по хранителен път с *M. bovis* – основно чрез консумация на необработено мляко. Контактното предаване е рядко – през повредени лигавици и кожа (при доячи, месари, микробиологични лаборанти).

Чрез ухапване от насекоми, чрез прилагане на кръвни продукти и консумиране на вода не е регистрирано заразяване.

5. Патофизиология и патоморфология

TB може да се развие в три стадия:

- **Първична инфекция** – възниква, когато вдишаните аерозоли, съдържащи МТВ, са достатъчно малки ($< 5 \mu\text{m}$), за да преодолеят защитните бариери на горните дихателни пътища и да се установят в интерстициалните пространства на белодробния паренхим, обичайно субплеврално в средните или долните лобове. По-големите аерозоли се отлагат в горните дихателни пътища и обикновено не причиняват заболяване.

За да се развие инфекция, МТВ трябва да бъдат фагоцитирани от алвеоларните макрофаги

(вътреклетъчна инфекция). Ако МТВ не бъдат унищожени от макрофагите, те се възпроизвеждат в тях и ги убиват (чрез CD8 лимфоцити); към зоната се привличат нови клетки на възпалителнието, причинявайки фокален пневмонит, който прогресира до типичния туберкулозен гранулом (туберкул) с характерна хистологична характеристика.

През първите седмици на инфекцията някои инфектирани макрофаги мигрират към близките лимфни възли (хилусни, медиастинални), където могат да попаднат в кръвния ток. МТВ могат да се разпространят по хематогенен път до всяка част на тялото, особено в задно-върховите сегменти на белите дробове, епифизите на дългите кости, бъбреците, телата на прешлените и менингеалните пространства на главния мозък (pia mater). Хематогенната дисеминация е по-малко вероятна при пациенти със наличен имунитет в резултат на ваксинация с БЦЖ или след предишна инфекция с МТВ или НТМ.

При малки деца под 5 години или при повторно заразяване при случаи с отслабен клетъчен имунитет е възможна бърза прогресия на първичната ТВ с развитие на (казеозна) пневмония, понякога с формиране на каверни, плеврален излив и изразено увеличение на лимфните възли в медиастинума или белодробните корени (при деца може да доведе до бронхиална компресия). Малките плеврални изливи са предимно лимфоцитарни, обикновено съдържат малко микобактерии и се резорбират в рамките на няколко седмици. Извънбелодробна ТВ с възможно ангажиране на всеки орган и система, може да се прояви без наличие на клинични доказателства за първично белодробно засягане. Увеличените лимфни възли са най-честата извънбелодробна проява, но при много малки деца и хора в напреднала възраст поради ненавременното откриване и диагностициране е възможно развитие на менингоенцефалит, което представлява най-тежката форма и застрашаващо живота състояние поради високата смъртност.

Остатъчните рентгеноморфологични промени в белите дробове след първична ТВ могат да са:

- ✓ Огнище на Ghon – калцифицирана окръглена субплеврална лезия, обичайно разположена в долните части на горните белодробни дялове;
- ✓ Комплекс на Ghon – комбиниране на промени в калцифициран първичен фокус в белодробния паренхим и в регионалните лимфни възли;
- ✓ Комплекс на Ranke – комбинация от късни фиброзни лезии и калцификати в белите дробове и лимфните възли в процеса на оздравяване на огнището на Ghon.
- ✓ Огнища на Simon – множествени калцификати, разположени във върховите надключични области на горните белодробни дялове, резултат от хематогенна дисеминация от друго първично огнище.

• **Латентна туберкулозна инфекция (ЛТБИ)** – развива се в повечето случаи (около 95%) след първична инфекция. При адекватен имунен отговор, след около 3 седмици активен растеж на МТВ, имунната система започва да потиска размножаването им още преди да се появят клинични симптоми и белези. Белодробните огнища или тези в други органи и системи се превръщат в епителоидни клетъчни грануломи (туберкули) с казеозни и некротични центрове. При този тип инфекция МТВ могат да се съхранят в продължение на дълъг период (години); балансът между имунитета на макроорганизма и микробната вирулентност определя прогресията на инфекцията – излекуване без терапия, персистиране на ЛТБИ или прогресия в активна ТВ.

Туберкулиновият кожен тест (ТКТ) и кръвните тестове, основани на отделяне на интерферон – гама (IFN- γ) (IGRAs; Interferon-Gamma Release Assays): QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFN-G-IT) и T-SPOT.TB са положителни по време на ЛТБИ, но без наличие на симптоми, без микробиологично потвърждение и без рентгеноморфологични или други обективни белези за клинично активна ТВ. Съвременните разбирания за естеството на ЛТБИ са, че тя е динамичен процес, който изисква непрекъснато наблюдение, особено при рисковите лица.

- **Активна ТВ** – здравите лица с ЛТБИ са риск от развитие на болест в 5-10% от случаите през целия си живот, въпреки че този процент варира значително в зависимост от възрастта и други рискови фактори. При 50-80% от лицата с развита болест, процесът се развива активно през първите 2 години, въпреки че може да се прояви и след няколко десетилетия. Всеки орган, първоначално заразен с МТВ, може да се превърне в източник на реактивиране на инфекцията, но най-често тя започва от върховите области на белите дробове. Състояния, които нарушават клетъчния имунитет, значително улесняват повторното активиране на ТВ. **Най-големият риск е при ко-инфектираните с HIV** – особено когато не получават подходяща АРТ, рискът от развитие на активна ТВ се увеличава с 10% годишно.

Други състояния с повишен риск са:

- ✓ Захарен диабет;
- ✓ Карцином в областта на главата и шията;
- ✓ Състояние след резекция на стомаха;
- ✓ Състояние след йеюноилеален шънт;
- ✓ Хронично бъбречно заболяване, при което се прилага диализа;
- ✓ Значителна загуба на телесно тегло;
- ✓ Приемане на лекарства, които потискат имунната система: имunosупресия след трансплантация на органи, системни кортикостероиди и антагонисти на тумор некротизиращ фактор – алфа (TNF- α);
- ✓ Тютюнопушене.

Увреждането на тъканите при активна ТВ се развива по типа на свръхчувствителност от забавен тип, хистологично проявено с казеозна некроза и грануломатозно възпаление. Белодробните лезии са с характерен вид, но образуването на кухини не се проявява при всички лица, особено при имунокомпрометирани пациенти с нарушен клетъчен имунитет. Плевралните изливи се срещат по-рядко в сравнение с прогресиращата първична ТВ, но може да се дължат на директна хематогенна дисеминация. Пробивът на активно белодробно огнище в плевралното пространство може да доведе до емпием с образуване на бронхоплеврална фистула; по-рядко се среща пневмоторакс, в сравнение с периода преди прилагането на съвременното комбинирано лечение (70-те години на 20-и век). Възможни са усложнения като кръвохращене поради засягане на белодробни артерии или прояви на остра дихателна недостатъчност като израз на сенсibiliзиране на организма или формиране на големи кухини с редукция на функциониращия белодробен паренхим.

6. Класификация

6.1. Определения на случаите

1. **Вероятен случай на ТВ** – пациент, който има симптоми, предполагащи ТВ.
2. **Микробиологично диагностициран случай на ТВ** – при който пробата от биологичен материал е положителна при микроскопско, културелно изследване или бързи методи за диагностика (Xpert MTB/RIF). Тези случаи трябва да бъдат регистрирани от отговорните лечебни структури, независимо дали е започнато лечение за ТВ или пациентът е починал преди това.
3. **Клинично диагностициран случай на ТВ** – който не изпълнява критериите за микробиологично диагностициран случай, но диагнозата е поставена от специалист по пневмология и фтизиатрия за случаите с белодробна ТВ, а за случаите с извънбелодробна ТВ – след консултация със специалист от съответната профилна специалност.

Микробиологично или клинично диагностицираните случаи на туберкулоза се класифицират и в съответствие с:

- анатомичната локализация на заболяването;
- анамнеза за предишно лечение;
- резистентност (към противотуберкулозни лекарствени продукти);
- HIV статус.

6.2. Класификация на базата на анатомичната локализация

- **Белодробна ТВ** се отнася до всеки микробиологично или клинично диагностициран случай на ТВ, с ангажиране на белодробния паренхим или трахеобронхиалното дърво. Милиарната ТВ се класифицира като белодробна ТВ.
- **Извънбелодробна ТВ** се отнася до всеки микробиологично или клинично диагностициран случай на ТВ с ангажиране на органи извън белите дробове, напр. плевра, лимфни възли, корем, пикочо-полова система, кожа, стави и кости, мозъчни обвивки и др. Диагнозата се поставя от специалист в съответната област и трябва да се основава на резултатите от положително микробиологично изследване или на хистологични, клинични или имунологични данни в полза на активно заболяване. ТВ вътрегърдна лимфаденопатия (медиастинална и/или хилусна) или ТВ ексудативен плеврит без рентгенологични промени в белите дробове, представляват случаи на извънбелодробна ТВ. Пациент с едновременно наличие на белодробна и извънбелодробна ТВ се класифицира като случай на белодробна ТВ.

6.3. Класификация според наличието на предишно лечение за туберкулоза

1. **Новооткрит случай** – който никога не е бил лекуван за ТВ или е приемал противотуберкулозни лекарствени продукти в продължение на по-малко от 1 месец.
2. **Случай с предходно лечение** – който в миналото е получавал противотуберкулозни лекарствени продукти в продължение на 1 месец или повече:
 - 2.1. **Случай с рецидив** – който е бил съобщен за излекуван или със завършено лечение в края на последния курс на лечение, а в момента е диагностициран с повторна инфекция от ТВ (като истински рецидив или като нов епизод на ТВ, предизвикан от повторна инфекция).
 - 2.2. **Случай с лечение след неуспех** – който е бил лекуван за ТВ и чието лечение е било неуспешно в края на последния курс на лечение.
 - 2.3. **Случай с лечение след отпадане от проследяване** – който е лекуван за ТВ и е съобщен като отпаднал от проследяване в края на последния курс на лечение.
 - 2.4. **Друг случай с предишно лечение** – който е лекуван за ТВ, но чийто резултат след последния курс на лечение е неизвестен или недокументиран.
 - 2.5. **Случай с неизвестна предишна анамнеза** за лечение на ТВ, който не попада в нито една от изброените по-горе категории.

Новите случаи и случаите с рецидив на ТВ на 100 000 население се отчитат като заболяемост от ТВ.

6.4. Клинична класификация на туберкулозата

A. Клинични форми

- I. ТВ интоксикация при деца и юноши
- II. ТВ на дихателната система
 - Първична белодробна ТВ
 1. Първичен ТВ комплекс

2. ТВ на трахеобронхиалните лимфни възли
3. Хронично протичаща първична ТВ
4. Хематогенно-дисеминирана ТВ
 - а) остър ТВ сепсис
 - б) остра милиарна ТВ (тифоидна, белодробна, менингиална форма)
 - в) подостра хематогенно-дисеминирана ТВ
 - г) хронична хематогенно-дисеминирана ТВ

Вторична (следпървична) белодробна ТВ

1. Огнищна ТВ
2. Инфилтративно-пневмонична ТВ
 - а) кръгъл инфилтрат
 - б) облаковиден инфилтрат
 - в) тип „лобит“
 - г) казеозна лобарна и лобуларна пневмония
3. Туберкулом
4. Кавернозна ТВ
5. Фиброзно-кавернозна ТВ
6. Циротична белодробна ТВ
7. ТВ плеврит (включително плеврален емпием)
8. ТВ на горните дихателни пътища, трахеята и бронхите
9. ТВ на органите на дишането, комбинирана с ракови, професионални и други заболявания на белите дробове

III. ТВ на други органи и системи (извънбелодробна туберкулоза)

1. ТВ на мозъчните обвивки и ЦНС
2. ТВ на червата, перитонеума и лимфните възли в коремната кухина
3. ТВ на костите и ставите
4. ТВ на пикочо-половите органи
5. ТВ на кожата и подкожната тъкан
6. ТВ на периферните лимфни възли
7. ТВ на очите
8. ТВ на други органи (перикард, вътрешно ухо, черен дроб и жлъчни пътища, и др.)

Б. Характеристика на белодробния ТВ процес

1. Локализация и разпространение в белия дроб, означавани по дялове или други ориентири
2. Фази на развитие на заболяването
 - а) прогресиращо развитие – инфилтрация, разпадане и разсейване
 - б) обратно развитие – всмукване, уплътнение, калцифициране
3. Бацилоотделяне
 - а) отделяне на ТВ бактерии – БК(+)
 - б) без отделяне на ТВ бактерии – БК(–)

В. Усложнения на клиничните форми на белодробната ТВ

- белодробно кръвотечение
- спонтанен пневмоторакс
- плеврален емпием
- белодробна и сърдечна недостатъчност
- ателектаза
- амилоидоза
- бъбречна недостатъчност
- бронхиална фистула и др.

Г. Остатъчни изменения след излекуване на ТВ

1. На органите на дишането – фиброзни, фиброзноогнищни, булозни изменения, калцификати в белите дробове и лимфните възли, пневмосклероза, цирроза, плеврални сраствания, бронхиектазии, състояние след хирургична намеса и др.
2. На други органи – ръбцови изменения в различни органи и последици от тях, състояние след оперативни вмешателства и др.

6.5. X-та ревизия на Международната класификация на болестите (МКБ) – СЗО, 2000 г.

A15 ТВ на дихателните органи, потвърдена бактериологично и хистологично

A15.0 ТВ на белите дробове, потвърдена бактериоскопично с наличие или отсъствие на културален растеж

A15.1 ТВ на белите дробове, потвърдена само с културелен растеж

A15.2 ТВ на белите дробове, потвърдена хистологично

A15.3 ТВ на белите дробове, потвърдена с неуточнени методи

A15.4 ТВ на интраторакалните лимфни възли, потвърдена бактериологично и хистологично

A15.5 ТВ на ларинкса, трахеята и бронхите, потвърдена бактериологично и хистологично

A15.6 ТВ плеврит, потвърден бактериологично и хистологично

A15.7 Първична ТВ на дихателните органи, потвърдена бактериологично и хистологично

A15.8 ТВ на други дихателни органи, потвърдена бактериологично и хистологично

A15.9 ТВ на дихателни органи с неуточнена локализация, потвърдена бактериологично и хистологично

A16 ТВ на дихателните органи, непотвърдена бактериологично или хистологично

A16.0 ТВ на белите дробове с отрицателни бактериологични и хистологични изследвания

A16.1 ТВ на белите дробове без провеждане на бактериологични и хистологични изследвания

A16.2 ТВ на белите дробове без указание за бактериологично или хистологично потвърждаване

A16.3 ТВ на интраторакалните лимфни възли, без указание за бактериологично или хистологично потвърждаване

A16.4 ТВ на ларинкса, трахеята и бронхите, без указание за бактериологично или хистологично потвърждаване

A16.5 ТВ плеврит, без указание за бакт. или хист. потвърждаване

A16.7 Първична ТВ на дихателните органи, без указание за бактериологично или хистологично потвърждаване

A16.8 ТВ на други дихателни органи, без указание за бактериологично или хистологично потвърждаване

A16.9 ТВ на дихателните органи с неуточнена локализация, без указание за бактериологично или хистологично потвърждаване

A17 ТВ на нервната система

A17.0 ТВ менингит (G01*)

A17.1 Менингеална туберкулома (G07*)

A17.8 ТВ на нервната система с друга локализация

A17.9 ТВ на нервната система, неуточнена (G99.8*)

A18 ТВ на други органи

A18.0 ТВ на костите и ставите

A18.1 ТВ на пикочо-половите органи

A18.2 ТВ периферна лимфоаденопатия

A18.3 ТВ на червата, перитонеума и мезентериалните лимфни възли

A18.4 ТВ на кожата и подкожната тъкан

A18.5 ТВ на окото

A18.6 ТВ на ухото

A18.7 ТВ на надбъбреците (E35.1*)

A18.8 ТВ на други уточнени органи

A19 Милиарна ТВ

Включва: ТВ полисерозит, дисеминирана, генерализирана ТВ

A19.0 Остра милиарна ТВ с една уточнена локализация

A19.1 Остра милиарна ТВ с множествена локализация

A19.2 Остра милиарна ТВ с неуточнена локализация

A19.8 Други форми на милиарна ТВ

A19.9 Милиарна ТВ с неуточнена локализация

B90 Последници от ТВ

B90.0 Късни последници от ТВ на централната нервна система

B90.1 Късни последници от ТВ на пикочо-половите органи

B90.2 Късни последници от ТВ на костите и ставите

B90.8 Късни последници от ТВ на други уточнени органи

B90.9 Късни последници от ТВ на дихателните органи и неуточнена туберкулоза

J65 Пневмокониоза, свързана с ТВ

K23.0* ТВ езофагит (A18.8†)

K67.3* ТВ перитонит (A18.3†)

M01.1* ТВ артрит (A18.0†)

M49.0* ТВ на гръбначния стълб (A18.0†)

M90.0* Костна ТВ (A18.0†)

N33.0* ТВ цистит (A18.1†)

O98.0 ТВ, усложняваща бременността, раждането или послеродовия период

P37.0 Вродена ТВ

Z03.0 Наблюдение при съмнение за ТВ

Z11.1 Специално скринингово изследване за откриване на ТВ на дихателните пътища

Z20.1 Контакт с болен и възможност от заразяване с ТВ

Z23.2 Необходимост от имунизация против ТВ [БЦЖ]

6.6. Диагностична класификация на ТВ – American Thoracic Society (ATS) / US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Клас 0 – Няма контакт, неинфектиран (отрицателен ТКТ).

Клас 1– Има контакт, няма доказателства за ТВ инфекция (отрицателен ТКТ).

Клас 2– Има контакт, няма заболяване – положителен ТКТ; отрицателни микробиологични изследвания (ако са проведени); без клинични, микробиологични и рентгенологични доказателства за ТВ.

Клас 3– Клинично активна ТВ – културелно изолиран МТВ (ако е проведено); клинични, микробиологични и рентгенологични доказателства за заболяване.

Локализацията на заболяването следва да се отбележи като: белодробна, плеврална, с ангажиране на лимфни възли, костна и/или ставна, урогенитална, дисеминирана (милиарна), менингеална, перитонеална и/или друга. Да се отбележи преобладаващата локализация, като се запишат и резултатите от микробиологичните изследвания, провежданата терапия, находката от рентгенографията, реакцията при ТКТ.

Клас 4 – Клинично неактивна ТВ – анамнеза за преболедуване от ТВ

или

наличие на промени (но без динамика) на рентгенография, положителен ТКТ, отрицателни микробиологични изследвания (ако са проведени)

и

без клинични или рентгенологични доказателства за заболяване.

Клас 5 – Съмнение за ТВ – в процес на диагностично уточняване. Туберкулоза следва да бъде потвърдена или изключена в рамките на 3 месеца. След изтичане на този срок лицето трябва да попадне в един от другите класове. Трябва да се отбележи химиотерапевтичното състояние.

7. Клинична картина

При активна **белодробна ТВ**, дори при тежки форми, пациентите могат да са асимптоматични или да са с нехарактерни оплаквания: „дискомфорт“, обща слабост, лесна умора и загуба на телесно тегло, които се развиват обичайно постепенно, в продължение на няколко седмици. Възможна е проява на по-специфични симптоми, свързани с дихателната система. Кашлицата е най-често срещаният симптом. В началото, обикновено след събуждане сутрин, тя може да бъде неизразена, продуктивна, с отделяне на жълтеникави или гнойни храчки; с напредването на заболяването се засилва и става по-продуктивна. Оскъдно кръвохрачене се наблюдава обичайно при кавернозна ТВ (поради грануломатозно възпаление, ангажиращо съдовете, но при хронични форми може да се дължи на микозно възпаление в кухината). Възможни са прояви на субфебрилитет, но с непостоянен характер. Профузното изпотяване нощем е класически симптом, но не е специфичен за ТВ. Прояви на задух може да се срещнат при масивно ангажиране на белодробния паренхим, при спонтанен пневмоторакс или ТВ на плеврата с изразен плеврален излив.

Пациентите с развита болест са по-често с общи симптоми поради ангажиране на вегетативната нервна система. При едновременно наличие на HIV инфекция клиничните прояви често са нетипични, тъй като реакцията на свръхчувствителност от забавен тип е отслабена.

В зависимост от засегнатите органи, **извънбелодробната ТВ** е с различни системни и локални прояви:

7.1. Милиарна ТВ – генерализирана хематогенно дисеминирана ТВ; може да възникне по време на първична инфекция или реактивиране на латентна лезия. Най-често се засягат белите дробове и костният мозък, но може да бъде засегнат всеки орган. Най-често се среща при деца под 4 години, имунокомпрометирани лица и възрастни хора. Симптомите включват висока температура, втрисане, слабост, неразположение и често прогресираща диспнея. Периодичното навлизане в кръвния поток на туберкулозни бацили може да доведе до продължителен фебрилитет. Ангажирането на костния мозък причинява анемия, тромбоцитопения или левкемоидна реакция.

7.2. ТВ на пикочо-половата система – може да се прояви като пиелонефрит (фебрилитет, болки в кръста, пиурия), без изолиране на бактерии при микробиологично изследване на урината. Инфекцията обикновено засяга пикочния мехур, а при мъжете – простатната жлеза, семенниците или епидидима. Инфекцията може да се разпространи в околобъбречното пространство към псоасния мускул, понякога причинявайки абсцес в предната част на бедрото. При жените е възможна проява на салпингоофорит след менархе – хронична болка в малкия таз, безплодие, извънматочна бременност (поради сраствания на Фалопиевите тръби).

7.3. ТВ менингит – недопускането на развитието му е основна цел на специфичната профилактика с ваксината БЦЖ. Може да се появи и при липса на клинично изявена белодробна или извънбелодробна ТВ. Най-често се среща при деца под 5 години, сред възрастните хора и при имунокомпрометирани лица. Има висока смъртност. Първоначалните симптоми са: неизразен фебрилитет, постоянно главоболие, гадене и сънливост, които могат да прогресират до ступор и кома. Симптомите на Керниг и Брудзински може да са положителни. Стадиите в развитието на ТВ менингит са:

- ✓ Ясно съзнание с патологични промени при изследване на цереброспинална течност;
- ✓ Сънливост или ступорозно състояние с огнищни неврологични прояви;
- ✓ Кома.

7.4. ТВ перитонит – възниква при разпространение на инфекцията от лимфните възли в коремната кухина или от салпингоофорит. Среща се често при алкохолици с чернодробна цироза. Признаците могат да са леко изразени: умора, коремна болка с различна степен – от по-изразена палпаторна чувствителност до тежка, еквивалент на остър хирургичен корем.

7.5. ТВ перикардит – може да се развие от огнища в медиастиналните лимфни възли или от плеврална ТВ. Обикновено се проявява като перикардно триене, плеврална и позиционна болка в гръдния кош, фебрилитет. При развитие на перикардна тампонада се появяват задух, венозна конгестия, парадоксален пулс, приглушени сърдечни тонове и артериална хипотония.

7.6. ТВ лимфаденит – обикновено ангажира лимфните възли в задната част на шията и надключичните вериги; при първично белодробно заболяване се засягат лимфните възли на медиастинума. Шийният лимфаденит се характеризира с прогресиращо подуване на засегнатите възли – при напреднало развитие могат да станат болезнени, с промени в надлежащата кожа и образуване на фистула с изтичане на казеозни материи.

7.7. ТВ на кожата (скрофулодермия) – резултат от директно разпространение на инфекцията от основното ТВ огнище (регионални лимфни възли, кости или стави) към надлежащата кожа с образуване на язви и фистули. *Lupus vulgaris* – в резултат на хематогенно или лимфогенно разпространение от първична лезия извън кожата при сенсibiliзиран пациент.

7.8. Костно-ставна ТВ – обичайно се засягат големите стави, опорно-двигателния апарат, костите на китката, ръката, предмишницата и рамото. Симптомите включват нарастваща или постоянна болка в засегнатите кости, хроничен или подостър артрит (обикновено моноартрит). **Болест на Pott** – ТВ на гръбначния стълб, която започва в телата на прешлените и често се разпространява до съседни прешлени, причинявайки стесняване на дисковите пространства между тях. Ако не се лекува, може да настъпи деструкция на прешлените с ангажиране на гръбначния мозък. Компресията му води до неврологична симптоматика, вкл. до параплегия; паравертебралният оток може да е проява на ТВ абсцес.

7.9. Стомашно-чревна ТВ – обичайно лигавицата на стомашно-чревния тракт е устойчива на МТВ; възникването на инфекция изисква продължителна експозиция и въвеждане на голямо количество микобактерии. При консумация на непастеризирано мляко и млечни продукти, съдържащи *M. bovis*, могат да се развият язви на устната кухина и орофаринкса; възможна е поява на първични лезии в тънките черва, хиперплазия и състояние, наподобяващо апендицит. Могат да се образуват язви и фистули, с възникване на чревна непроходимост (илеус) и състояния на остър хирургичен корем.

7.10. ТВ на черния дроб – може да възникне при пациенти с разпространени форми на белодробна ТВ, хематогенно дисеминирана и милиарна туберкулоза. Черният дроб обикновено се възстановява без усложнения при адекватно лечение на основната инфекция. ТВ на черния дроб може да се разпространи към жлъчния мехур и развитие на обструктивна жълтеница.

7.11. Други видове извънбелодробна ТВ – възможно е засягане на стената и руптура на аортата. В миналото често е било засягането на надбъбречните жлези, водещо до болест на Адисон, но сега се среща рядко. МТВ могат да засегнат и сухожилията (ТВ тендовагинит) чрез контакт от съседни лезии в костите или чрез хематогенна дисеминация от други органи. Очната ТВ се изявява под формата на увеитно възпаление, най-често е развитието на заден увеит, следван от преден увеит, панувеит и интермедиерен увеит. Клиничната картина може да наподобява причинени от друга инфекция патологични изменения.

8. Диагноза

Съмнение за белодробна ТВ най-често възниква след направени:

- Рентгенография на гръден кош – по повод на симптоми и белези на ангажиране на дихателната система, необяснимо неразположение, фебрилитет с неясен произход;
- Положителен ТКТ на Mantoux или IGRA тест – проведени като скрининг тест или при изследване на контактни на установен случай с активна ТВ.

Съмнението за ТВ е по-голямо при пациенти, които имат фебрилитет, кашлица, продължаваща повече от 2-3 седмици и без установена друга причина за това, нощни изпотявания, загуба на тегло и/или ангажиране на периферни лимфни възли, както и при лица с възможен контакт с ТВ (членове на семейството, приятели или други близки контактни; на работното място; пътуване до региони с високо разпространение на ТВ).

Първоначалните изследвания обичайно са рентгенография на гръдния кош и микробиологично изследване на храчки за ТВ. Ако диагнозата „активна ТВ“ остава неуточнена, може да се направи ТКТ или IGRA тест. При възможност за провеждане се препоръчват молекулярно-генетични тестове за амплификация на нуклеинови киселини (PCR-диагностика).

8.1. Образна диагностика – При възрастни наличие на мултинодуларен инфилтрат/и с чести разпадания и оформени кухини над или зад ключицата (най-характерното място, което се вижда най-добре при рентгенография на гръден кош – предно-задна проекция, или във върховете и задните сегменти на горните дялове, както и върховете сегменти на долните дялове при компютърна томография (СТ), предполага е в подкрепа на белодробна ТВ. Инфилтратите в долните и средните белодробни дялове са неспецифични, но трябва да се имат предвид при съмнение за първична ТВ при млади пациенти, чиито симптоми или анамнеза за възможна експозиция на МТВ предполагат скорошна инфекция, особено при наличие на плеврален излив. Може да има калцификати в хилусните лимфни възли в резултат от първична ТВ.

8.2. Микробиологични изследвания – в зависимост от локализацията на ТВ могат да се вземат следните материали от мястото на инфекцията:

- Материали от дихателната система – храчка, индуцирана храчка, бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ) от бронхоскопия, трахеален аспират, трансторакална аспирационна биопсия (ТТАБ);
- Материали от храносмилателната система – стомашни промивни води, фецес (при пациенти с HIV инфекция);
- Материали от отделителната система – урина;
- Материали от половата система – еякулат, менструална кръв, интраоперативни аспирати и тъканни проби;
- Материали от кожа и меки тъкани – раневи секрети, тъканни частици от рани и биопсия;
- Материали от затворени кухини – плеврален пунктат, перикарден пунктат, перитонеален пунктат, ликвор, ставен пунктат, кръв за хемокултура (само при пациенти с HIV инфекция и налична система за култивиране), костен мозък;
- Други материали – гной от студен абсцес, пунктат от лимфен възел, трупни материали.

Поради предимно белодробното засягане, в рутинната диагностика на ТВ най-широко застъпено е изследването на храчка. Първоначалният диагностичен процес обичайно включва изследване на 3 последователни храчки, от които поне една ранна сутрешна.

8.2.1. Микроскопско изследване за КУБ – намира най-широко приложение. Използва се оцветяване по Ziehl-Neelsen – класически и модифицирани варианти, и флуорохромно

оцветяване. Микроскопското изследване е евтин и бърз метод (резултатът се съобщава до 24 часа след приемането на материала) с добра възпроизводимост, но е ориентиран, поради ограничените възможности за наблюдение на КУБ под определена критична концентрация в изследвания материал (фалшиво отрицателни резултати). Освен това са възможни фалшиво положителни резултати при наличие на нежизнеспособни МТВ или НТМ, поради лоша техника на оцветяване и със субективния елемент на отчитане.

8.2.2. Културелно изследване – основен, високочувствителен и специфичен метод, който доказва МТВ и се счита за „златен стандарт“ в диагностиката. Основните му предимства са свързани с изолирането на МТВ; определя се степента на бацилоотделяне; най-сигурен бактериологичен критерий за ефективността на лечението; дава възможност за определяне на чувствителността на изолирания щам към противотуберкулозните лекарства. Недостатъци – скъп метод, който изисква допълнителни процедури, специално оборудване и консумативи: клас II ламинарен бокс, автоматизирана система, центрофуга, автоклав, термостат (стая) и др.; нужно е дълго време на отчитане – до 8 седмици.

- С използване на **конвенционални твърди хранителни среди на Löwenstein–Jensen** – след предварителна обработка (деконтаминация) клиничният материал се инокулира в 2 епруветки и се провежда ежеседмична проверка на културите за навременно откриване на бързо растящите микобактерии. МТВ образува видими колонии най-рано към 14-ия ден, а добре оформени колонии – обикновено на 3-4-та седмица, като положителният резултат се съобщава след позитивен за КУБ препарат и позитивен имунохроматографски тест, потвърждаващ МТВ (за изключване на НТМ);

- С автоматизирана система ВАСТЕС MGIT960® с флуоресцентна детекция, използваща **течни среди MGIT** (Mycobacteria Growth Indicator Tube) – препоръчва се употребата им паралелно с твърдите хранителни среди, поради по-бързото изолиране на МТВ (2-3 седмици) и по-голямата им чувствителност при култивиране на НТМ.

8.2.3. Тестове за лекарствена чувствителност (ТЛЧ) – биват фенотипни и молекулярно-генетични (PCR базирани) и определят чувствителността на МТВ към първи и втори ред противотуберкулозни лекарства. Фенотипните ТЛЧ се провеждат с културелно изолиран МТВ щам, а молекулярно-генетичните освен с ДНК на изолиран ТВ щам – и директно с ДНК на изследвания клиничен материал. Фенотипните методи за изследване на ТВ се използват за диагноза и проследяване на терапията, докато молекулярно-генетичните (PCR базирани) са подходящи само за диагноза.

Възможни са следните типове DR-TB:

- Монорезистентна ТВ: с резистентност към един противотуберкулозен лекарствен продукт от 1-ви ред: изониазид (H), рифампицин (R), етамбутол (E) или стрептомицин (S);

- Полирезистентна ТВ: с резистентност към повече от един лекарствен продукт от 1-ви ред, различен от H и R едновременно;

- MDR-TB: с резистентност едновременно към най-ефективните противотуберкулозни лекарствени продукти от 1-ви ред – H и R;

- ТВ с резистентност към Рифампицин (RR-TB): включва всеки от предходните типове резистентност към R – официално прието определение от СЗО през 2013 г., което подчертава значимостта на използваните съвременни молекулярно-генетични методи (Xpert MTB/RIF). Наличието на RR-TB е важен индикатор за наличие на MDR-TB;

- XDR-TB – с едновременно наличие на MDR/RR-TB и на резистентност към който и да е флуорохинолон, и към поне един от медикаментите бедаквилин и линезолид;

- pre-XDR-TB – с едновременно наличие на MDR/RR-TB и на резистентност към който и да е флуорохинолон.

Най-често използваният фенотипен метод за ТЛЧ е автоматично отчитане с автоматизирана система ВАСТЕС MGIT 960®, използваща течни среди MGIT за медикаментите от 1-и ред: S,

H, R, E; и за тези от 2-ри ред: амикацин (Am), канамицин (Km), капреомицин (Cm) и офлоксацин (Ofx).

8.3. Молекулярно-генетични изследвания – представляват съвременни автоматизирани технологии за бърза диагностика чрез доказване на генетичен материал на МТВ в биологични материали, вкл. с определяне на резистентност към лекарства. DR-TB се причинява от МТВ, 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. Мутациите засягат основни гени в МТВ, кодиращи синтеза на специфични ензими, пептиди или РНК, вследствие на което се развива резистентност към противотуберкулозните лекарствени продукти.

8.3.1. Линейно хибридационни методи (LPAs, Line Probe Assays) – базирани на технологията DNA-STRIP®, които позволяват молекулярно-генетично откриване и тестване на ДНК, изолирана от щам МТВ или директно от клиничен материал, но само от дихателната система:

- LPA за ТЛЧ към лекарства от 1-ви ред е GenoType® MTBDR_{plus} (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) – за бърза детекция на МТВ в рамките на 2 дни; с отчитане на мутации за резистентност към изониазид (H) в гените *katG* и *inhA*, и на мутации за резистентност към рифампицин (R) в гена *rpoB*. С този метод е възможно да се определи наличието на RR-TB и MDR-TB;

- LPA за ТЛЧ към лекарства от 2-ри ред е GenoType® MTBDR_{sl} (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) – с отчитане на мутации за резистентност към флуорохинолони в гена *gyrA*, кодиращ ензима ДНК-гираза; и отчитане на мутации за резистентност към аминокликозиди и циклични пептиди в гена *rrs*, кодиращ 16S рРНК. Във втората версия на теста е добавено отчитане на мутации за резистентност към флуорохинолони в гена *gyrB*, кодиращ ензима ДНК-гираза; и на мутации за резистентност към канамицин (Km) в промотора на гена *eis*, кодиращ ензима N-ацетилтрансфераза. С този метод е възможно да се определи наличието на XDR-TB.

8.3.2. Xpert MTB/RIF® (GeneXpert; Real-Time PCR, Cepheid®, Sunnyvale, USA) – автоматизирана технология за амплификация на нуклеинови киселини за бърза детекция на МТВ в рамките на 2 часа, както и мутации в *rpoB*, обуславящи RR-TB на изолирания щам МТВ. Препоръчва се:

- като първоначален диагностичен тест при възрастни и деца със съмнение за MDR-TB или коинфекция TB/HIV; при всички възрастни и деца със съмнение за TB;

- като продължение в диагностичния процес при възрастни с отрицателни микроскопски изследвания;

- материали за изследване: храчки, БАЛ от фибробронхоскопия (ФБС), стомашни промивни води и аспирати от възрастни и деца; ликвор, проби от лимфни възли, други тъкани и биологични материали от пациенти със съмнение за извънбелодробна TB. Чувствителността на метода за откриване на МТВ в различни клинични материали е различна: храчка – 91%, лимфни възли – 84.9%, стомашни промивни води – 83.8%, други тъкани – 81.2%, ликвор – 79.5%, плеврална течност – 43.7%. Кръв, кръвен серум, урина и изпражнения не подлежат на изследване.

- чувствителност при откриване на RR-TB – 95.1%, специфичност – 98.4%. (8)

Таблица 1. Сравнителна характеристика между основните микробиологични методи за TB, LPA и Xpert MTB/RIF®.

Метод на изследване	Чувствителност за МТВ	Време за откриване на МТВ	Време за получаване на резултат от ТЛЧ
Микроскопско	Ниска	2 часа	

изследване за КУБ			
Културелно изследване с твърда хранителна среда на Löwenstein-Jensen	Висока	16 дни при КУБ (+) пол. 29 дни при КУБ (-) отр.	6-та седмица
Културелно изследване с течна хранителна среда (MGIT)	Висока	8 дни при КУБ (+) пол. 16 дни при КУБ (-) отр.	4-та седмица
LPA (MTBDRplus)	Висока	1-2 дни от храчка 21 дни от (+) пол. култ.	1-2 дни от храчка 21 дни от (+) пол. култура; за RIF и INH
Xpert MTB/RIF	Висока	2 часа	2 часа; само за RIF

8.4. Имунологични изследвания – идентифицират индиректно маркери на клетъчния имунен отговор към МТВ и положителният резултат се счита като еквивалент на предхождаща експозиция на МТВ:

8.4.1. Туберкулинов кожен тест (ТКТ) на Mantoux – с прилагане на 0.1 мл разтвор на 5 ТЕ пречистен протеинов дериват (ППД) туберкулин вътрекожно на воларната страна на предмишницата; отчитането се извършва на 72-ия час, като се изисква повторно посещение на изследваното лице. Измерва се напречният размер на инфилтратата в милиметри от обучен медицински персонал. Приетите у нас количествени критерии за размерите на инфилтратата са следните:

- Анергия (отрицателен ТКТ) – 0-5 мм вкл.;
- Нормергия – 6-14 мм вкл.;
- Хиперергия – ≥ 15 мм.

Наличието на туберкулозна инфекция се приема при ТКТ над 15 мм. или с изявиени качествени белези (дълбочина, плътност, наличие на була, лимфангит, регионален лимфаденит и др.), независимо от размера на инфилтратата.

Тъй като туберкулинът представлява комплекс от над 200 антигена, повечето от които присъстват както в МТВ, така и в НТМ, проблемите при провеждането и отчитането на ТКТ са свързани с: ниска чувствителност – висок процент на фалшиво отрицателни резултати при здрави индивиди и имунокомпрометирани лица, особено с HIV/СПИН; ниска специфичност – поради кръстосана реактивност след БЦЖ-ваксинация или след контакт с НТМ; повторно невявяване на изследваните лица; субективна интерпретация на теста и възможни грешки; Boosting (усилващ) ефект при често повторно прилагане, с фалшиво положителен резултат.

8.4.2. Тестове, базирани на продукция на Интерферон-гама (IGRA – Interferon Gamma Release Assay) – кръвни тестове с *in vitro* измерване на имунната реактивност към специфични микобактериални антигени. Кръвните проби от изследваните лица се смесват с пептиди, симулиращи антигените от МТВ, и с контроли. При инфектирано с МТВ лице Т-лимфоцитите разпознават симулираните антигени и освобождават IFN- γ , който може да бъде измерен, стабилен е при дълго съхранение и не се открива при неинфектирани с МТВ лица. Антигените в IGRA се експресират изключително от МТВ и само от някои НТМ: *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* и *M. riyadhense*. В сравнение с ТКТ, резултатите от IGRA са с висока специфичност и не се повлияват от предхождаща БЦЖ-ваксинация или от контакт с НТМ.

Понастоящем се прилагат 2 вида IGRA тестове:

а) **Quantiferon®-TB Gold In-Tube** (Qiagen, Venlo, Netherlands) – **QFT-GIT**, изпълняван с пептиди от три антигена: ESAT-6, CFP-10 и TB7.7. Изработва се с цяла венозна кръв в два етапа. Количеството на продуцирания IFN- γ се определя с метода ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). В най-новата версия **Quantiferon®-TB Gold Plus (QFT-Plus)** антигените ESAT-6 и CFP-10 са представени от два пула пептиди с различна дължина – TB1 и TB2, подходящи за активиране съответно на CD4 и CD8 Т-лимфоцити. Резултатите могат

да се отчетат като: отрицателен, положителен и неопределен (при който следва да се повтори теста).

б) **T-SPOT.®TB**(Oxford Immunotech, Abingdon, UK) – изпълняван с пептиди от два антигена: ESAT-6 и CFP-10. Изработва се също в два основни етапа, но с изолиране само на лимфоцитната фракция. Определя се точният брой на IFN- γ – продуциращите, Spot-образуващи специфични Т-клетки, с метода ELISpot (Enzyme-Linked Immune absorbent Spot). Резултатите могат да се отчетат като: отрицателен, положителен, граничен и неопределен (при последните 2 резултата следва да се повтори теста).

Таблица 2. Сравнителна характеристика между TKT и IGRA.

	TKT	IGRA
Метод на тестване	Интрадермален кожен тест (<i>in vivo</i>)	Изследване <i>ex vivo</i> (ELISA или ELISpot)
Използвани антигени	ППД туберкулин	ESAT-6 и CFP-10
Цел на приложение	Скрининг за ЛТБИ	Скрининг за ЛТБИ
Чувствителност	Висока	Умерена
• При имунокомпрометирани	Намалена	Намалена
Специфичност	Умерена	Висока
• Въздействие на БЦЖ	Високо	Няма
Способност за разграничаване на ЛТБИ от активна ТВ	Ниска	Ниска
Способност за предвиждане на прогресия в активна ТВ	Умерена	Ниска
Способност за разграничаване на различни етапи от МТВ инфекция	Ниска	Ниска
Стойност на диагностикуми и консумативи	Ниска	Висока
Изисквания към лабораториите	Не	Да

Диагнозата „ЛТБИ” се поставя винаги след изключване на активна белодробна или извънбелодробна ТВ със съответната медицинска оценка (анамнеза и физикално изследване, микробиологично изследване на хрчка и други биологични проби за наличието на МТВ, рентгенография на гръден кош, патоморфологични и други изследвания). TKT или IGRA не могат да разграничат ЛТБИ от активна ТВ, следователно решението за последващо поведение не могат да се основават само на резултатите от тях.

Самостоятелно прилагане на IGRA тестове се препоръчва при пациенти с HIV/СПИН, преди започването на терапия с антагонисти на TNF- α , при пациенти на хемодиализа, пациенти на имуносупресивна терапия и пациенти с трансплантация на органи.

T-SPOT.®TB се предпочита при пациенти с HIV/СПИН с изразен имуноен дефицит с абсолютен брой на CD4+ Т-лимфоцитите под 50 клетки/ μ l, при деца с HIV/СПИН, при пациенти, получаващи имуносупресивна терапия и при деца на възраст под 5 години.

Рисковите групи медицински персонал, на които трябва да се прилага еднократно годишно тестване с IGRA тестове, са работещите във фтизиатрично отделение/клиника и бронхологичен кабинет/отделение, работещите в патологоанатомични отделения и работещите в микробиологични лаборатории, извършващи диагностика на МТВ.

След диагностицирането на ТВ пациентите трябва да бъдат изследвани за HIV инфекция, а при наличие на рискови фактори за хепатит В или С трябва също да бъдат изследвани за тези вируси.

9. Лечение

Целите на лечението на туберкулозата са:

- Да се излекува пациентът с ТВ;
- Да се предотврати смъртта от ТВ или нейните късни последици;
- Да се предотврати рецидив от ТВ;
- Да се намали разпространението на ТВ към околните;
- Да се предотврати развитието на придобита лекарствена резистентност.

А. Лечение на ТВ с лекарствена чувствителност

Основни лекарства от първи ред

Три са основните ефекти на противотуберкулозните препарати: бактерициден, стерилизиращ и предотвратяващ развитието на резистентност. Отделните препарати притежават тези свойства в различна степен. Изониазид и рифампицин са най-мощните бактерицидни препарати, активни срещу всички популации туберкулозни бактерии. Рифампицин има най-мощен стерилизиращ ефект. Пиразинамид и стрептомицин са също бактерицидни срещу някои популации туберкулозни бактерии. Пиразинамид е активен само в кисела среда. Стрептомицин е бактерициден срещу бързо делящите се туберкулозни бактерии. Етамбутол е бактериостатичен и обичайно се използва в комбинация с по-мощни препарати за предотвратяване развитието на резистентност.

Таблица 3. Основни противотуберкулозни препарати от първи ред и препоръчителни дневни дози

Противотуберкулозен препарат (съкращение)	Възрастова група	Дози в mg/kg и дозов интервал	
		Ежедневно	3 пъти седмично
Изониазид (H)	Възрастни (максимум)	5 (300 mg)	15 (900 mg)
	Деца (максимум)	10-20 (300 mg)	Не се прилага
Рифампицин (R)	Възрастни (максимум)	10 (600 mg)	10 (600 mg)
	Деца (максимум)	10-20 (600 mg)	Не се прилага
Пиразинамид (Z)	Възрастни (разделни таблетки)		
	40-55 кг	1.0 g	1.5 g
	56-75 кг	1.5 g	2.5 g
	≥ 76 кг	2.0 g	3.0 g
	Деца (максимум)	15-30 (2.0 g)	Не се прилага
Етамбутол (E)	Възрастни (разделни таблетки)		
	40-55 кг	800 mg	1200 mg
	56-75 кг	1200 mg	2000 mg
	≥ 76 кг	1600 mg	2400 mg
	Деца (максимум)	15-20 (1.0 g)	Не се прилага

Таблица 4. Разделни форми на противотуберкулозните препарати от първи ред

Препарат	Лекарствена форма	Съдържание
Изониазид (H)	Таблетки	100 mg
Рифампицин (R)	Таблетки или капсули	150 mg, 300 mg
Пиразинамид (Z)	Таблетки	500 mg
Етамбутол (E)	Таблетки	250 mg

Таблица 5. Таблетки с фиксирани дози на противотуберкулозните препарати от първи ред

Препарат	Лекарствена форма	Съдържание за ежедневна употреба	Съдържание за употреба 3 пъти седмично
Изониазид + Рифампицин (H+R)	Таблетки	75 mg + 150 mg 150 mg + 300 mg	150mg + 150 mg
	Таблетки*	30 mg + 60 mg*	60 mg + 60 mg
Изониазид + Етамбутол (H+E)	Таблетки	150 mg + 400 mg	-
Изониазид + Рифампицин+ Пиразинамид (H+R+Z)	Таблетки	75 mg + 150 mg+400 mg	150mg + 150 mg+500 mg
	Таблетки*	30 mg + 60 mg+150 mg*	
Изониазид + Рифампицин + Пиразинамид+ Етамбутол (H+R+Z+E)	Таблетки	75 mg + 150 mg+400 mg+275 mg	-

* За употреба при деца.

Лечебните режими за ТВ имат стандартен код. Всеки противотуберкулозен препарат има съкращение. Лечебният режим се състои от две фази: интензивна и продължителна. Цифрата преди всяка фаза означава продължителността ѝ в месеци. Буквите в скоби показват препаратите с фиксирани дози на тези лекарства. Цифрата в долния край след буква или букви в скоби (напр. 3) означава броят на приемите на този препарат седмично. Ако няма такава цифра, лечението е ежедневно.

Съвременните препоръки на СЗО за лечение на ТВ с лекарствена чувствителност са следните:

Лечение на ТВ с лекарствена чувствителност с 6-месечен режим

- 1)Новите пациенти с белодробна ТВ се лекуват с режим, включващ рифампицин за 6 месеца: 2HRZE/4HR (*силна препоръка, висока сигурност на доказателствата*).
- 2)Лечението обичайно се прилага ежедневно през целия терапевтичен курс (*силна препоръка, висока сигурност на доказателствата*).
- 3)Не се препоръчва прилагане на режим с прием на лекарствата 3 пъти седмично както в интензивната, така и в продължителната фаза (*условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата*).
- 4)Препоръчва се употребата на таблетки с фиксирани дози пред разделните форми на лекарствата (*условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата*).
- 5)При новооткрити пациенти с белодробна ТВ, лекувани с рифампицин за 6 месеца, ако се установи положително микроскопско изследване на храчки при завършване на интензивната фаза, не се препоръчва удължаване на интензивната фаза (*силна препоръка, висока сигурност на доказателствата*).

Лечение на ТВ с лекарствена чувствителност с 4-месечен терапевтичен режим

- 6)Лицата на възраст на и над 12 години с белодробна ТВ могат да приемат 4-месечен терапевтичен режим, включващ изониазид, рифапентин, моксифлоксацин и пиразинамид (2HPMfxZ/2HPMfx)(*условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата*).
- 7)При деца и юноши на възраст от 3 месеца до 16 години с нетежки форми на ТВ (без съмнение или наличие на MDR/RR-ТВ) се препоръчва прилагане на 4-месечен режим на лечение с 2HRZ(E)/2HR (*силна препоръка, умерена сигурност на доказателствата*).

Лечение на ТВ с лекарствена чувствителност и антиретровирусна терапия при лица,

живеещи с HIV

8) При пациентите с ТВ и HIV лечението трябва да продължи поне колкото при HIV-отрицателните пациенти с ТВ (*силна препоръка, висока сигурност на доказателствата*).

9) При възрастни и юноши с HIV, АРТ трябва да започне възможно най-скоро, в рамките на две седмици след началото на лечението на ТВ, независимо от броя на CD4 клетките (*силна препоръка, ниска до умерена сигурност на доказателствата*); деца и кърмачета (*силна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата*).

Използване на адювантна терапия със стероиди в лечението на ТВ менингит и перикардит

10) При пациенти с ТВ менингит в началото се включва адювантна кортикостероидна терапия с дексаметазон или преднизолон, с постепенно намаляване на дозите им за 6-8 седмици (*силна препоръка, умерена сигурност на доказателствата*).

11) При пациенти с ТВ перикардит в началото може да се приложи адювантна кортикостероидна терапия (*условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата*).

Б. Лечение на ТВ с лекарствена резистентност

Основните препарати от 2-ри ред за лечение на DR-ТВ са представени в Таблица 6.

Таблица 6. Противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред, 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
Левифлоксацин (Lfx)(250, 500 mg)	Флуорохинолони/ Бактерицидно	750-1 000 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).
Моксифлоксацин (Mfx) (400 mg)		400 mg	
Гатифлоксацин (Gfx) (400 mg)		400 mg	
Бедаквилин (Bdq)	Диарилкинолин	400 mg веднъж дневно за 2 седмици, след което 200 mg 3 пъти седмично за 22 седмици	Обичайни: стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, коремна болка, загуба на апетит); ставни болки; 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-дихидро-имидазооксазол	100 mg два пъти дневно за 6 месеца	Задължително е редовното ЕКГ-мониторирание по време на лечението поради опасност от удължаване на QT-интервала.
Линезолид (Lzd)	Оксазолидинон	600 mg След няколко месеца може да се наложи спиране	Обичайни: диария и гадене. По-редки: потискане на костния мозък (намалени нива на белите кръвни клетки и / или анемия); лактацидоза; зрителна и

		поради нежелани лекарствени реакции.	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 коремна дискомфорт – най-чести; гадене и повръщане. По-редки: Свръхчувствителност и обриви.
Имипенем/Циластатин (Ipm/Cln)	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.
Меропенем (Mpm)			
Висока доза Изониазид (Hh)	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, периферна невропатия, фоточувствителност.
Етионамид (Eto) (250 mg)	Тиоамиди/ Може да са бактерицидни или бактериостатични в зависимост от чувствителността и концентрациите в мястото на инфекцията	500-1000 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	500-1000 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.

Съвременните препоръки на СЗО за лечение на DR-TB са следните:

- 1) При пациенти с потвърдена чувствителна към рифампицин и резистентна на изониазид TB (Hr-TB) се препоръчва лечебен режим, включващ рифампицин, етамбутол, пиразинамид и левофлоксацин за период от 6 месеца – **6 REZLfx**.
- 2) При пациенти на възраст ≥ 15 години с MDR/RR-TB без предишна употреба на бедаквилин, претоманид и линезолид (или са ги приемали под 1 месец) може да се използва 6-месечен терапевтичен режим **6 BPaLMfx**, включващ бедаквилин, претоманид, линезолид (600 mg) имоксифлоксацин. Този режим може да не съдържа моксифлоксацин (само **6 BPaL**) в случаи на документирана резистентност към флуорохинолони (при пациенти с pre-XDR-TB). Силно се препоръчва провеждане на ГЛЧ към флуорохинолони, но не трябва да се забавя започването на лечението.
- 3) При възрастни и деца с MDR/RR-TB, без предишна употреба на лекарства от втори ред (включително бедаквилин), без резистентност към флуорохинолони и без разпространена белодробна TB или тежка извънбелодробна TB, се прилагат 9-месечни, изцяло перорални, съдържащи бедаквилин терапевтични режими: **4-6 Bdq[6]-Lfx/Mfx-Lzd[2]-E-Z-Hh-Cfz / 5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**, които се предпочитат пред по-продължителните (> 18 месеци) режими. В тези случаи лечението с линезолид (600 mg) за 2 месеца може да се използва като алтернатива на 4-месечното приложение на етионамид. Преди започването им е задължително да се изключи резистентност към флуорохинолони.
- 4) При пациенти с екстензивни форми на DR-TB (XDR-TB) или тези, които не отговарят на условията или са с неуспех от по-кратките терапевтични режими, се прилагат индивидуализирани по-продължителни режими, основани на приоритетното групиране на лекарствата от втори ред, препоръчано от СЗО (Таблица 7).

Таблица 7. Групиране на медикаментите за употреба в продължителни терапевтични режими за MDR-TB.

Групи и стъпки	Медикамент	Съкращение
Група А: Включват се всички 3 лекарствени продукти	левофлоксацин	Lfx
	ИЛИ моксифлоксацин	Mfx
	бедаквилин	Bdq
	линезолид	Lzd
Група В: Добавя се един или двата лекарствени продукта	клофазимин	Cfz
	циклозерин ИЛИ	Cs
	теризидон	Trd
Група С: Добавят се за окомплектоване на лекарствения режим и когато лекарствени продукти от Групи А и В не могат да бъдат използвани	етамбутол	E
	деламанид	Dlm
	пиразинамид	Z
	имипенем-циластатин ИЛИ	Ipm-Cln
	меропенем	Mpm
	амикацин (ИЛИ стрептомицин)	Am (S)
	етионамид ИЛИ	Eto
	протионамид	Pto
пара-аминосилицилова киселина	PAS, ПАСК	

- 5) Изборът на подходящ терапевтичен режим се основава на клиничната преценка и

предпочитанията на пациентите, като се имат предвид резултатите от ТЛЧ, наличието на предшестващо лечение, риск от нежелани лекарствени реакции, тежестта и локализацията на болестта.

- 6) Лечението трябва да се провежда съгласно стандартите, препоръчани от СЗО, вкл. ориентирани към пациента грижи и подкрепа, информирано съгласие, където е необходимо, принципи на добра клинична практика, редовно наблюдение и проследяване на пациентите и на лекарствената резистентност за оценка на ефективността на режима.
- 7) Антиретровирусна терапия (ART) се препоръчва за всички пациенти с HIV и DR-TB, при които се налага приложение на SLDs, независимо от броя на CD4 клетките, възможно най-рано (в рамките на първите 8 седмици) след започване на противотуберкулозното лечение.
- 8) При пациенти с RR-TB или MDR-TB може да се използва изборителна частична белодробна резекция (лобектомия или клиновидна резекция) заедно с препоръчания терапевтичен режим за MDR-TB.

В. Изход от лечението

Съвременните определения на изхода от лечението на пациентите с TB, ревизирани от СЗО през 2020 г., са приложими както за DR-TB, така и за TB с лекарствена чувствителност. Те са съобразени с промените в терапевтичните режими за различните форми на заболяването.

Таблица 8. Нови определения за изход от лечението на DR-TB и DS-TB (2021 г.)

Изход	Определение
Неуспех от лечението	Пациент, чийто терапевтичен режим трябва да бъде прекратен или постоянно променен в нов режим или стратегия за лечение.
Излекуван	Пациент с микробиологично потвърдена белодробна TB в началото на лечението, който е приключил лечението в съответствие с изискванията на Националната програма за туберкулоза, с наличие на микробиологичен отговор и без наличие на неуспех.
Завършено лечение	Пациент, който е приключил лечението в съответствие с изискванията на Националната програма за туберкулоза, чийто изход от лечението не отговаря на определението за излекуван или неуспех на лечението.
Успех от лечението	Включва излекуваните пациенти и пациентите със завършено лечение.
Починал	Пациент, починал от всякаква причина за смърт преди започване на лечението или по време на лечението.
Отпаднал от проследяване	Пациент, който не е започнал лечение или чието лечение е било прекъснато в продължение на 2 или повече последователни месеци.
Недокументиран изход от лечението	Пациент, за който не е съобщен изход от лечението.
Устойчив успех от лечението	Индивид, оценен 6 месеца (за DR-TB и DS-TB) и 12 месеца (само за DR-TB) след успешно лечение за TB, който е жив и е без TB.

Г. Лечение на ЛТБИ

Превантивното лечение на ЛТБИ, причинена от МТВ щамове, за които се предполага, че са с лекарствена чувствителност, бива два типа: монотерапия с изониазид (INH; H) за поне 6 месеца и лечение със схеми, съдържащи рифамицинов антибиотик: рифампицин (RIF; R) или рифапентин (RPT; P). Монотерапията с INH е най-широко използваната до момента, но по-кратката продължителност на рифамицин съдържащите терапевтични режими е очевидно предимство. Превантивното лечение на MDR-TB изисква различен терапевтичен подход с

използване на флуорохинолон (FQ) или други SLDs.

Препоръките на СЗО от 2020 г. по отношение на лечебните режими за ЛТБИ, са следните:

- 1) Препоръчват се следните варианти за лечение на ЛТБИ независимо от HIV статуса: 6- или 9-месечен ежедневен прием на INH или 3-месечен терапевтичен режим с RPT и INH веднъж седмично, или 3-месечен режим с ежедневен прием на RIF и INH. (*Силна препоръка, умерена до висока сигурност при оценка на ефекта*). Като алтернатива може да се предложи 1-месечен режим с ежедневен прием на RPT и INH, и 4-месечен режим с ежедневен прием на RIF самостоятелно. (*Условна препоръка, ниска до умерена сигурност при оценка на ефекта*)
- 2) В условия на високо разпространение на ТВ, възрастни и юноши, живеещи с HIV, които са без изследван или са с положителен тест за ЛТБИ, и са с малка вероятност за активна ТВ, трябва да получат най-малко 36 месеца ежедневно превантивно лечение с INH, независимо дали лицето приема или не АРТ, и независимо от степента на имunosупресия, в условия на високо разпространение на ТВ. (*Условна препоръка, ниска сигурност при оценка на ефекта*).

Таблица 9. Лечебни режими за ЛТБИ.

Лекарствен продукт	Лекарствена форма	Терапевтичен режим				Дневна доза	Максимална доза	Забележка	
		Честота	Продължителност	Общ брой дози					
Изониазид (INH) и Рифапентин (RPT)*	INH – tab. 100 mg, tab. 300 mg RPT – tab. 150 mg	Веднъж седмично	3 месеца	12 дози за 16 седм.	Възраст 2-14 години			INH – 900 mg RPT – 900 mg	Препоръчва се за всички възрастни, вкл. лица, живеещи с HIV (ако лекарствените взаимодействия позволяват). Не се препоръчва за: - Лица с предполагаема резистентност към INH и/или RIF; - Лица, които са имали предишни НЛР или свръхчувствителност към INH, RIF или RPT; - Бременни или планиращи да забременеят жени.
					Тегло	INH [mg]	RPT [mg]		
					10-15 кг	300	300		
					16-23 кг	500	450		
					24-30 кг	600	600		
					31-34 кг	700	750		
					> 34 кг	700	750		
					Възраст > 14 години				
35-50 кг	900	750							
> 50 кг	900	900							
Изониазид (INH) и Рифапентин (RPT)*†	INH – tab. 100 mg, tab. 300 mg RPT – tab. 150 mg	Ежедневно	1 месец	28 дози	Възраст ≥ 13 години (независимо от теглото) INH – 300 mg RPT – 600 mg			INH – 300 mg RPT – 600 mg	Предвид добрия профил на безопасност и малката продължителност, СЗО препоръчва този режим да се прилага при лица с HIV инфекция в страни с високо бреме на ТВ.
Изониазид (INH)	tab. 100 mg tab. 300 mg	Ежедневно	6 месеца	180 дози за 9 мес.	Възраст ≥ 10 години: 5 mg/kg/дневно Възраст < 10 години: 10(7÷15) mg/kg/дневно			300 mg	Препоръчва се при всички възрастни в случаите, при които не могат да се прилагат по-кратките курсове, съдържащи рифамицинов антибиотик. Предпочита се пред 9-месечния курс от гледна точка на осъществимост, изисквания за ресурси и приемливост на пациентите.
Изониазид (INH)	tab. 100 mg tab. 300 mg	Ежедневно	9 месеца	270 дози за 12 мес.	Възраст ≥ 10 години: 5 mg/kg/дневно Възраст < 10 години: 10(7÷15) mg/kg/дневно			300 mg	Еквивалентен на 6-месечния курс с INH в страни със стабилна здравна инфраструктура (за продължително наблюдение на лечението).
Рифампицин (RIF)	caps. 300 mg	Ежедневно	4 месеца	120 дози за 6 мес.	Възраст ≥ 10 години: 10 mg/kg/дневно Възраст < 10 години: 15 (10÷20) mg/kg/дневно			600 mg	Препоръчва се при HIV-отрицателни възрастни; внимание при лица с изразена имunosупресия и приемащи лекарства, при които са възможни взаимодействия с RIF
Изониазид (INH) и Рифампицин (RIF)	INH – tab. 100 mg, tab. 300 mg RIF – caps. 300 mg	Ежедневно	3 месеца	90 дози за 4 мес.	INH: Възраст ≥ 10 години: 5 mg/kg/дневно Възраст < 10 години: 10(7÷15) mg/kg/дневно RIF: Възраст ≥ 10 години: 10 mg/kg/дневно Възраст < 10 години: 15 (10÷20) mg/kg/дневно			INH – 300 mg RIF – 600 mg	Препоръчва се за всички възрастни, вкл. лица, живеещи с HIV (ако лекарствените взаимодействия позволяват).

Левифлоксацин (Lfx)	tab. 250 mg	Ежедневно	6 месеца	180 дози	Възраст >14 години: тегло < 46 кг – 750 mg/дн тегло > 45 кг – 1 g/дн. Възраст < 15 години – 15÷20 mg/kg/дневно: тегло 5–9 кг – 150 mg/дн. 10-15 кг – 200-300 mg/дн. 16-23 кг – 300-400 mg/дн. 24-34 кг – 500-750 mg/дн.	1000 mg	Препоръчва се в случаи, при които се налага превантивно лечение на MDR-TB. Пиразинамид не трябва да се използва рутинно като втори медикамент поради изразена токсичност, НЛР и прекъсване на лечението. При контактни с пре-XDR-TB с резистентност към FQ, може да се приложат пиразинамид и/или етамбутол, ако изолираният МТВ е с чувствителност към тях.
---------------------	-------------	-----------	----------	----------	---	---------	--

* РРТ няма разрешение за употреба в България.

† Терапевтичният режим се препоръчва от СЗО, но не се препоръчва от CDC.“

2. Създава се глава Х. „БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ, ПРИЧИНЕНА ОТ НЕТУБЕРКУЛОЗНИ МИКОБАКТЕРИИ“:

„Х. БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ, ПРИЧИНЕНА ОТ НЕТУБЕРКУЛОЗНИ МИКОБАКТЕРИИ

1. Характеристика на нетуберкулозните микобактерии

Нетуберкулозните микобактерии (НТМ) са хетерогенна група от широко разпространени в околната среда сапрофитни микроорганизми, които обитават водата, почвата и растителността. Принадлежат към род *Mycobacterium*. Понастоящем са идентифицирани над 200 вида НТМ и ежегодно се откриват нови. Бързото нарастване на регистрираните видове се дължи на подобрените диагностични възможности за изолирането и идентифицирането им благодарение на молекулярно-генетичните техники за видова идентификация чрез секвениране на 16S рибозомна ДНК (rDNA).

Голямото разпространение на НТМ в почвата и водните източници е свързано с образуването на биофилми, а хидрофобността е фактор, който способства за разпространението им чрез аерозоли и устойчивостта на високи температури и при ниско рН на средата. Питейната вода, водопроводната мрежа, богатите на торф почви, естествените водоизточници и дренажните води са резервоари на НТМ. Водопроводните системи на болници, центрове за хемодиализа и стоматологични кабинети са с особено високи нива на колонизация от НТМ. Това означава, че при вземането на биологични проби от пациенти, особено с използване на инвазивни процедури – фибробронхоскопия (ФБС), вземане на стомашни промивни води при деца и др., винаги трябва да се има предвид възможността от евентуално замърсяване, особено при съмнение за неспазване на мерките за инфекциозен контрол.

НТМ имат различна степен на киселинна устойчивост, широк температурен диапазон на растеж, бавен метаболизъм и клетъчно делене (веднъж на 20-24 часа), със специфични изисквания към хранителните среди за изолирането им – при инокулиране върху твърди среди образуват най-често гладки колонии с различна скорост на растеж (5-60 дни), които при много от видовете се оцветяват в диапазона от бледо жълто до интензивно оранжево-червено.

2. Класификация на НТМ

Работната класификация на НТМ е въведена за първи път от **Ernest Runyon** през 1959 г. Тя се основава на бързината на растеж, производството на пигмент, фотореактивността, т.е. дали той е произведен на тъмно или само след излагане на светлина, и на температурния диапазон на растеж. Според нея НТМ се разделят на 4 групи.

Таблица 1. Класификация на нетуберкулозните микобактерии по Runyon.

Скорост на растеж	Група – според производство на пигмент	Основни представители	Характеристика
Бавно растящи ≥ 7 дни	Група I: Фотохромогенни	<i>M. kansasii</i> * <i>M. marinum</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. simiae</i>	Произвеждат жълто-оранжев пигмент след излагане на светлина
	Група II: Скотохромогенни	<i>M. gordonae</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. szulgai</i> **	Произвеждат жълто-оранжев пигмент независимо дали растат на тъмно или на светлина
	Група III: Нефотохромогенни	<i>M. avium</i> complex (MAC)*: <i>M. avium</i> + <i>M. intracellulare</i> <i>M. xenopi</i>* <i>M. ulcerans</i> <i>M. terrae</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. celatum</i> <i>M. malmoense</i>	Не произвеждат пигмент, независимо от условията
Бързо растящи < 7 дни	Група IV: Нефотохромогенни	<i>M. abscessus</i>* <i>M. fortuitum</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. thermoresistibile</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. phlei</i>	Не произвеждат пигмент, независимо от условията; някои от тях са наречени “късно пигментиращи“

* Представители на нетуберкулозните микобактерии с клинично изявиени патологични промени и заболявания при човека, и обект на изработване на терапевтични режими и стратегии за лечение.

** *M. szulgai* е фотохромогенен при растеж на температура 24°C, а скотохромогенен – при 37°C.

3. Епидемиология на инфекциите, причинени от НТМ

Събраните доказателства през последните три десетилетия дават основание да се приеме, че се увеличава разпространението както на лабораторно изолираните НТМ, така и на заболяванията, предизвикани от тях. Тези факти се дължат на подобрените диагностични възможности и техники на култивиране, но и на увеличаването на клиничните прояви при хората, причинени от тези микроорганизми. Затрудненията при интерпретирането на данните относно честотата и разпространението на инфекциите, причинени от НТМ, са свързани с факта, че изолирането им не се свързва задължително с клинични прояви на болест, а е възможно само носителство и безсимптомно протичане. Причините за това са свързани с липсата на общо приети критерии, алгоритми, финансови и диагностични възможности за приемане на клинично активна инфекция и за съобщаване на установените случаи с НТМ инфекции. За разлика от ТВ при тях не се изискваше задължително отчитане от системите за обществено здравеопазване, което затруднява правилното интерпретиране на събраните епидемиологични данни. Повечето данни по проблема са съобщени от САЩ, Япония и Европа, където се отчита значително по-голямо разпространение на НТМ в сравнение с това на ТВ, но не се отразяват тенденциите в световен мащаб.

Разпространението на белодробните инфекции, причинени от НТМ, варира между 4,1 и 14,1 на 100 000 пациенти годишно. При пациенти над 65 години разпространението им се повишава до 47 на 100 000 пациенти годишно. Вероятността от развитие на заболявания, причинени от НТМ, е по-голяма при жените, отколкото при мъжете, и нараства с възрастта. В САЩ те се срещат по-често в западните и югоизточните региони, а 90% от случаите засягат представителите на кавказката група.

4. Механизъм на възникване на инфекциите, причинени от НТМ

Начинът на предаване на НТМ при хората не е напълно изяснен. За разлика от ТВ, предаването от човек на човек не е доказано. Въпреки че животните могат да служат като резервоар за НТМ, не е установено предаване от животно на човек, но ползваните общи водоизточници за питейна вода с животни могат да се приемат като източници на инфекция. Инхалирането на аерозоли с достатъчно малки размери, за да влязат в алвеолите, е вероятният път на възникване на белодробно заболяване. Душовете в баните се приемат като основен източник при експозиция с аерозолирани НТМ. Бойлерите в домакинствата с температури на загряване $\leq 50^{\circ}\text{C}$ се приемат като фактор, предразполагащ колонизация на водопроводните системи с НТМ. Почвите за саксии, особено обогатените с торф, имат високо съдържание на НТМ, и прахът от тях може да съдържа достатъчно малки частици, за да проникнат в алвеолите; други дейности, генериращи аерозоли в домашна обстановка, са свързани с използването на бутилки със спрей за поливане на растения.

Замърсяването на болничните системи за водоснабдяване, на медицинско оборудване, вкл. бронхоскопи, ендоскопи, диализни разтвори, е причина както за колонизация с НТМ, така и за възникване на огнища за нозокомиално разпространение на заболявания.

Развитието на инфекцията в макроорганизма протича по типа на клетъчно медиацията имунен отговор и започва от срещата на микобактериите с макрофагите, които фагоцитират НТМ и произвеждат интерлевкин-12 (IL-12), регулиращ отделянето на интерферон-гамма (IFN- γ) от специфичните Th1-лимфоцити. Последният активира неутрофилите и макрофагите за унищожаване на вътреклетъчните патогени. Макрофагите отделят TNF- α , който има важно значение за формирането и хомеостазата на специфичния за микобактериалната инфекция гранулом – при дефицит на TNF- α такъв не се развива. Съществува положителна обратна връзка между нивата на IFN- γ и IL-12, която е критична за контрола на НТМ инфекция. Дисеминирането ѝ е в резултат на имунен дефицит – вроден или придобит (вследствие на инфекция с HIV или ятрогенно поради употреба на КС или антагонисти на TNF- α).

Факторите, свързани с имunosупресията на организма-гостоприемник, за развитие на инфекциите с НТМ са следните:

4.1. Дисеминирани инфекции с НТМ при лица с HIV се развиват при понижаване на Th1-CD4 под 50/ μl .

4.2. Дисеминираните инфекции с НТМ при неинфектирани с HIV са асоциирани със специфични мутации на IFN- γ и IL-12.

4.3. Съществува връзка между бронхиектазии, белодробни инфекции с НТМ с нодуларни промени и определен конституционален тип, най-често у постменопаузални жени (сколиоза, „обущарски гръден кош“, пролапс на митрална клапа).

5. Локализация на болестите, причинени от инфекции с НТМ

Най-често инфекции при човека се причиняват от бавно растящите представители на *M. avium* complex (MAC), който включва сходни по морфологична характеристика и клинични прояви видове и подвидове, с основни видове: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*. Други бавно растящи видове са: *M. xenopi*, *M. kansasii*; бързо растящи: *M. fortuitum*, *M. abscessus*. Последният представлява клиничен интерес и наскоро беше реструктуриран въз основа на филогенетични характеристики като отделен биологичен клас, наречен *Mycobacteriodes abscessus* (MABS), с подвидове: *abscessus sensu stricto*, *massiliense* и *bolletii*, често проявяващи вродена (мутационна) и индуцирана от лечението резистентност към прилаганите медикаменти. Горепосочените видове и подвидове са 80% от изолираните НТМ от човешки биологични проби в световен мащаб.

6. Белодробна болест, причинена от НТМ

Белодробната болест, причинена от НТМ (НТМ-ББ), най-често се развива на фона на хронична белодробна болест и клиничната ѝ проява се покрива от **симптомите и признаците** на основното заболяване. Те са променливи и неспецифични. Всички пациенти имат хронична или повтаряща се кашлица с или без отделяне на храчки. Някои от тях съобщават за периодично оскъдно кръвохрачене, затруднено дишане, болки в гръдния кош; по-изразени са общите прояви: лесна умора, обща отпадналост, периодично повишаване на температура (не задължително, с характеристика на субфебрилитет), консумация на тегло. Симптомите стават по-изразени с напредване на НТМ-ББ. В случаите с придружаващи бронхиектазии, ХОББ, муковисцидоза (кистозна фиброза), пневмокониоза, особено на фона на имunosупресивни състояния и системни заболявания, е необходимо да се мисли и изследва за инфекция с НТМ.

Отклоненията във **физикалния статус** са неспецифични и обичайно отразяват промените от хроничната белодробна болест (бронхиектазии, ХОББ). При аускултация на гръдния кош може да чуят дребни влажни хрипове, крепитации, сухи свиркащи хрипове. Фиброзно-нодуларните форми на НТМ-ББ, причинена от МАС, често се установяват при високи, слаби жени в менопауза с астеничен хабитус и костно-скелетни аномалии: *rectus excavatum* или *rectus scaginaturn*, сколиоза; сърдечни малформации (пролапс на митралната клапа).

7. Диагноза на НТМ-ББ

7.1. Рентгенологични изследвания – Промените на рентгенография на гръден кош са неспецифични и рядко могат да разграничат белодробна ТВ от НТМ-ББ. За да се интерпретират правилно характерните за нодуларната/бронхиектатична форма на НТМ-ББ изменения, понастоящем се препоръчва провеждане на компютърна томография на гръден кош с висока разделителна способност (HRCT), на която могат да се открият следните типове промени: тип „напъпила клонка“ (*tree-in-bud*), бронхиектазии, наличие на кухина, нодули, консолидация.

Основните **рентгенологични форми** на НТМ-ББ са:

- **Форма с преобладаване на фиброзни и кухинни промени** – подобни на тези при белодробната ТВ, засяга главно горните белодробни дялове и се наблюдава при около 90% от пациентите с НТМ-ББ, причинена от *M. kansasii*, и почти 50% от тези с МАС. Тези кухини имат по-тънки стени, а паренхимните промени в съседство са по-малко от тези при ТВ.

- **Нодуларна/бронхиектатична форма** – среща се при почти 50% от пациентите с НТМ-ББ, причинена от МАС. Промените се характеризират с преобладаване на малки възли и цилиндрични бронхиектазии в рамките на един и същ белодробен дял; обичайно в средния дял в дясно и лингула в ляво. Те може да се срещнат и при НТМ-ББ, причинена от *M. abscessus*, *M. simiae* и *M. kansasii*. Плеврални изливи се срещат рядко, по-често могат да се видят задебелявания на плеврите.

В зависимост от клиничните прояви и рентгенологичната находка се обособяват 4 основни **клинични форми** на НТМ-ББ:

7.1.1. НТМ-ББ с образуване на кухина/и в горен дял – с промени като при туберкулоза по-често срещана при мъже (предимно в Европа, САЩ); най-често свързана с тютюнопушене, ХОББ, анкилозиращ спондилит, инфекция с *Aspergillus*.

7.1.2. Синдромна Lady Windermere – по-често при високи, слаби жени; свързана със скелетни аномалии: *rectus excavatum* или *rectus scaginaturn*, сколиоза; сърдечни малформации (пролапс на митралната клапа); с наличие на бронхиектазии и белодробни инфилтрати в десен среден дял и лингула в ляво.

7.1.3. Дифузна или ограничена нодуларна болестс или без бронхиектазии – с предразполагащи фактори: муковисцидоза, дефицит на α_1 -антитрипсин, автоимунни болести (системен лупус еритематодес), първична цилиарна дисфункция.

7.1.4. Хиперсензитивен пневмонит (алергичен алвеолит) – т. нар. “hot tub lung” (HTL): алергичен възпалителен синдром, причинен от повтарящо се инхалиране на микобактериални и други антигени при предразположени индивиди; с клинични прояви на задух, хипоксия; HRCT-промени, наподобяващи милиарна туберкулоза.

7.2. Микробиологични и молекулярно-генетични изследвания – изследват се следните респираторни клинични материали: храчка, бронхо-алвеоларен лаваж (БАЛ) от бронхоскопия и стомашни промивни води (при деца). Основните методи, използвани за видова идентификация на НТМ, са:

7.2.1. Микроскопско изследване за КУБ с оцветяване по Ziehl-Neelsen – не може да се разчита само на него, тъй като не разграничава НТМ от МТВ.

7.2.2. Културелно изследване – провежда се задължително, използват се и двата вида хранителни среди: **твърди на Löwenstein–Jensen** и **течни MGIT** за изследване с автоматизирана система BACTEC MGIT® с флуоресцентна детекция.

7.2.3. Молекулярно-генетични изследвания – провеждат се във високо специализирани сертифицирани лаборатории, каквато за нашата страна е **Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза** към НЦЗПБ в София. Идентификацията до вид се осъществява чрез **линейно хибридационни методи (LPAs; LineProbeAssays)** – комерсиални PCR тестове, базирани на технологията DNA-STRIP®, разработени за идентификация на най-разпространените и имащи отношение към човешката патология НТМ. След ДНК изолация от чиста култура с последваща амплификация на ген 23S rPНК и обратна хибридация към специфични олигонуклеотиди, имобилизирани на мембранен стрип, се визуализира и отчита крайният продукт. Прилагат се 2 вида тестове, които могат да се извършват независимо един от друг и взаимно се допълват:

- **GenoType® Mycobacterium CM (Common Mycobacteria)** – позволява едновременната идентификация на МТВ и най-често срещаните НТМ: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. intracelulare*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. interjectum*, *M. peregrinum*;

- **Geno Type® Mycobacterium AS (Additional Species)** – позволява независима идентификация на допълнителни видове НТМ, имащи отношение към човешката патология: *M. genavense*, *M. simiae*, *M. ulcerans*, *M. celatum*, *M. haemophilum*, *M. smegmatis*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshomense*, *M. szulgai*, *M. flei*, *M. gastrii*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*.

7.2.4. Тестове за лекарствена чувствителност (ТЛЧ) – приложими са при ограничен брой лекарства (макролиди, рифампицин, аминогликозиди) и трябва да се провеждат в съответствие с препоръчаните методисъгласно международните стандарти и приетите национални ръководства, само в сертифицирани лаборатории (НРЛ по туберкулоза).

Изследването на чувствителността на НТМ към макролиди и амикацин (и рифампицин за *M. kansasii*) е с клинична значимост, тъй като резистентността към тези лекарства е свързана с неблагоприятен изход от лечението с тези медикаменти. При МАС има ясна връзка между изходната чувствителност към макролиди на изолирания щам – причинител на НТМ-ББ, и изходът от лечението с обичайно прилаганите терапевтични режими, съдържащи рифампицин, етамбутол и макролид.

Връзката между *in vitro* резултатите и *in vivo* ефекта от лечението при *M. abscessus* по същия начин е най-очевидна за макролидите и амикацин. Резистентността към макролиди може да бъде установена при първоначалния ТЛЧ – т.нар. мутационна резистентност, дължаща се на мутация в 23S рибозомния РНК ген; или се развива най-малко 14 дни след започване на режим, съдържащ макролиди – т. нар. индуцируема резистентност, медирана от гена *erm*, характерна за някои от подвидовете на *M. abscessus*.

8. Критерии за диагноза на НТМ-ББ

Критериите за диагноза на НТМ-ББ са формулирани в насоките на Американското торакално общество (ATS) и Обществото по инфекциозни болести на Америка (IDSA) от 2007 г., като се разделят на клинични, рентгенологични и микробиологични.

Таблица 2. Клинични, рентгенологични и микробиологични критерии за диагноза на белодробно заболяване от нетуберкулозни микобактерии.

Клинични	Белодробни или системни симптоми	Изисква се наличие и на двата вида критерии
Рентгенологични	Нодуларни или кухинни засенчвания на рентгенография на гръден кош или наличие на бронхиектазии с множество малки възли на компютърна томография с висока разделителна способност	
и		
Микробиологични*	Изключване на други диагнози с подходящи изследвания	
	Положителни резултати от културелни изследвания на най-малко две отделни проби от храчки. Ако резултатите не са в подкрепа на диагнозата, да се обсъдят повторни микроскопски изследвания за КУБ и културелни изследвания на храчки или Положителен резултат от културелно изследване на поне една бронхиална промивка или лаваж или Трансбронхиална или друга белодробна биопсия с микобактериални хистологични характеристики (грануломатозно възпаление или КУБ) и положително културелно изследване за НТМ или биопсия, показваща микобактериални хистологични характеристики (грануломатозно възпаление или КУБ) и една или повече храчки или бронхиални промивки, които са културелно положителни за НТМ	

КУБ: киселинно-устойчиви бактерии; НТМ: нетуберкулозни микобактерии; НТМ-ББ: белодробна болест от НТМ.

* При установяване на 2 положителни културелни изследвания, изолатите трябва да са от същия вид НТМ (или подвид в случай на *M. abscessus*), за да отговарят на критериите за заболяване.

Патогенността варира значително между отделните видове НТМ: от *M. gordonae*, който рядко причинява заболяване при хората, до *M. kansasii*, който обичайно се приема за патогенен. За НТМ с ниска патогенност, напр. *M. gordonae*, за да се приеме заболяване, трябва да са налични няколко повтарящи се положителни културелни изследвания в продължение на месеци, заедно с изразени клинични и рентгенологични доказателства, докато наличието само на едно положително културелно изследване за *M. kansasii* може да е достатъчно за започване на лечение.

Важно е да се отбележи, че само защото пациентът отговаря на диагностичните критерии за наличие на НТМ-ББ, не означава, че непременно е необходимо лечение. Внимателната оценка на патогенността, рисковете и ползите от терапията, желанието на пациента да се лекува, налага обсъждане с пациентите преди започване на лечение. В някои случаи „изчакването с наблюдение“ може да е предпочитан начин на действие.

9. Лечение на НТМ-ББ

Съвременните насоки за лечение на НТМ-ББ при възрастни са от 2020 г. и са разработени съвместно от представители на ATS, Европейското респираторно общество (ERS), Европейското общество по клинична микробиология и инфекциозни болести (ESCMID) и Обществото по инфекциозни болести на Америка (IDSA). Те съдържат 31 препоръки по отношение на най-често срещаните НТМ: MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. abscessus*; лекарствата, които да бъдат включени в терапевтичния режим, начина на приложение и продължителността му.

Таблица 3. Насоки при дозиране на лекарствата, използвани за лечение на белодробна болест, причинена от нетуберкулозни микобактериози.

Лекарствен продукт	Ежедневно дозиране	Дозиране три пъти седмично	Чернодробно увреждане	Бъбречно увреждане
Перорални				
Azithromycin	250-500 mg дневно	500 mg дневно	N/A	N/A
Ciprofloxacin	500-750 mg двукратно дневно	N/A	N/A	250-500 mg на интервали в съответствие с CrCl
Clarithromycin	500 mg двукратно дневно	500 mg 2-кратно дневно	N/A	Намаляване на дозата с 50%, ако CrCl<30 mL.min ⁻¹
Clofazimine	100-200 mg дневно	N/A	Внимание при тежко увреждане	N/A
Doxycycline	100 mg еднократно до 2-кратно дневно	N/A	N/A	N/A
Ethambutol	15 mg.kg ⁻¹ дневно	25 mg.kg ⁻¹ дневно	N/A	Увеличен дозов интервал(15-25 mg.kg ⁻¹ ,3 пъти седм.)
Isoniazid	5 mg.kg ⁻¹ до 300 mg дневно	N/A	Внимание	N/A
Linezolid	600 mg еднократно или 2-кратно дневно	N/A	N/A	N/A
Moxifloxacin	400 mg дневно	N/A	N/A	N/A
Rifabutin	150-300 mg дневно	300 mg дневно	Внимание	Намаляване на дозата с 50%, ако CrCl<30 mL.min ⁻¹
Rifampicin (rifampin)	10 mg.kg ⁻¹ (450 mg или 600 mg) дневно	600 mg дневно	Внимание	N/A
Trimethoprim/sulfamethoxazole	800 mg/160 mg табл. двукратно дневно	N/A	Внимание	Намаляване на дозата с 50%, ако CrCl= 15-30 mL.min ⁻¹
Парентерални				
Amikacin (и.в.)	10-15 mg.kg ⁻¹ дневно,с мониториране на нивата	15-25 mg.kg ⁻¹ дневно,с мониториране на нива	N/A	Намаляване на дозата или увеличен дозов интервал(15 mg.kg ⁻¹ ,2-3 пъти седмично)
Cefoxitin (и.в.)	2-4 g 2-3 пъти дневно (макс. 12 g)	N/A	N/A	Намаляване на дозата или увеличен дозов интервал
Imipenem (и.в.)	500-1000 mg, 2-3 пъти дневно	N/A	N/A	Намаляване на дозата или увеличен дозов интервал
Streptomycin (и.в. или и.м.)	10-15 mg.kg ⁻¹ дневно,с мониториране на нивата	15-25 mg.kg ⁻¹ дневно,с мониториране на нива	N/A	Намаляване на дозата или увеличен дозов интервал(15 mg.kg ⁻¹ ,2-3 пъти седмично)
Tigecycline (и.в.)	25-50 mg, 1-кратно или 2-кратно дневно	N/A	25 mg - тежко увреждане	N/A
Инхалаторни				
Amikacin липозомна инхалационна суспензия	590 mg дневно	N/A	N/A	N/A
Amikacin, парентерална форма	250-500 mg дневно	N/A	N/A	N/A

Съкращение:CrCL: креатининов клирънс; и.м.: интрамускулно; и.в.: интравенозно; N/A: неприложимо.

Таблица 4. Препоръчани терапевтични режими при белодробно заболяване, причинено от *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. abscessus*.

Вид НТМ	Форма на	Лекарствен режим
---------	----------	------------------

	НТМ-ББ	Брой АБ	Антибиотик	Прием	Продължителност
<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	Нодуларна-бронхиектатична	3	Azithromycin (Clarithromycin) Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol	3 пъти седмично	Поне 12 месеца след културелна конверсия
	С наличие на кухини	≥ 3	Azithromycin (Clarithromycin) Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol Amikacin и.в. (Streptomycin)	Ежедневно (може 3 пъти седмично с аминогликозиди)	
	Рефрактерна на лечението	≥ 4	Azithromycin (Clarithromycin) Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol Инхалаторен Amikacin или Amikacin и.в. (Streptomycin)	Ежедневно (може 3 пъти седмично с аминогликозиди)	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Чувствителен на рифампицин; с наличие на кухини	3	Azithromycin (Clarithromycin) Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol	Ежедневно	Поне 12 месеца
	Чувствителен на рифампицин; без наличие на кухини	3	Azithromycin (Clarithromycin) Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol	3 пъти седмично	
	Чувствителен на рифампицин; независимо от наличието на кухини	3	Isoniazid Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol	Ежедневно	
	Резистентен на рифампицин	3	Azithromycin Ethambutol Moxifloxacin	Ежедневно	
<i>Mycobacterium xenopi</i>	С наличие на кухини или напреднала/тежка бронхиектазна болест	≥ 3	Azithromycin (Clarithromycin) и/или Moxifloxacin Rifampicin (Rifabutin) Ethambutol Amikacin	Ежедневно (може да се прилагат 3 пъти седмично с аминогликозиди)	Поне 12 месеца след културелна конверсия
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Без мутационна и индуцируема резистентност	Начална фаза ≥ 3; 1-2 парентерални и 2 перорални	Amikacin Imipenem (или Cefoxitin) Tigecycline Azithromycin (Clarithromycin) Clofazimine Linezolid	Ежедневно (може да се прилагат 3 пъти седмично с аминогликозиди)	Зависи от типа на белодробното ангажиране, от подвидовете на <i>M. abscessus</i> и най-вече от чувствителността/резистентността към макролиди и амикацин.
		Продължителна фаза ≥ 2 перорални	Azithromycin (Clarithromycin) Clofazimine Linezolid Инхалаторен Amikacin		
	С индуцируема и без мутационна резистентност	Начална фаза ≥ 4; 2-3 парентерални и 2-3 перорални	Amikacin Imipenem (или Cefoxitin) Tigecycline Azithromycin (Clarithromycin) Clofazimine Linezolid	Ежедневно (може да се прилагат 3 пъти седмично с аминогликозиди)	
		Продължителна фаза ≥ 2 перорални	Azithromycin (Clarithromycin) Clofazimine Linezolid Инхалаторен Amikacin		
	С мутационна, с или без индуцируема резистентност	Начална фаза ≥ 4; 2-3 парентерални и 2-3 перорални	Amikacin Imipenem (или Cefoxitin) Tigecycline Azithromycin (Clarithromycin) Clofazimine Linezolid	Ежедневно (може да се прилагат 3 пъти седмично с аминогликозиди)	
		Продължителна фаза ≥ 2 перорални	Azithromycin (Clarithromycin) Clofazimine Linezolid Инхалаторен Amikacin		

НТМ: нетуберкулозни микобактерии; НТМ-ББ: белодробна болест от НТМ; АБ: антибиотици; и.в.: интравенозно.

Определени пациенти с неуспех от консервативното лечение, НТМ-ББ с едностранна локализация, наличие на кухини, лекарствена резистентност или усложнения (кръвохрачене или тежко протичащи бронхиектазии), при липса на нарушения от функционалното изследване на дишането или на изразена дихателна недостатъчност, могат да бъдат обсъдени за хирургично лечение – резекция на засегнатата част от белия дроб. Решението за

осъществяване на хирургично лечение трябва да бъде взето след преценка на рисковете и ползите от операцията и да се извърши от хирург с опит в оперативното лечение на микобактериози.“

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, прието съгласно протокол № от г.

ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

ПРЕДСЕДАТЕЛ