

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXIV 1/2020



Съюз на българските медицински специалисти

1/2020

LXIV



Съвременна Медицина

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

Проф. Б. Богов
E-mail: bbogov@gmail.com

Зам.-гл. редактор:

Проф. Зл. Коларов
E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

Доц. Р. Кръстева
E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Проф. К. Ангелов
Доц. М. Георгиев
Проф. О. Георгиев
Чл.-кор. проф. А. Гудев
Проф. В. Димитрова
Проф. В. Златков
Проф. З. Каменов
Проф. Д. Костадинов
Проф. Г. Куртева
Проф. Ц. Кътова
Проф. М. Маринов
Проф. Л. Матева
Проф. В. Миланова
Проф. П. Минчев
Акад. проф. В. Митев
Проф. Л. Митева
Проф. Е. Наумова
Проф. Г. Начев
Проф. А. Николов
Проф. Е. Паскалев
Проф. П. Переновска
Проф. И. Петкова
Чл.-кор. проф. Н. Петров
Проф. Т. Попов
Доц. К. Рамшев
Проф. Р. Рашков
Проф. И. Салтиров
Проф. Д. Свианов
Проф. Л. Спасов
Проф. Р. Стоилов
Проф. А. Темелков
Чл.-кор. проф. Л. Трайков
Проф. В. Хаджидеков
Доц. Е. Хаджиев

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

- Т. Веков, С. Джамбазов. Публични разходи за лекарствени продукти за лечение на онкологични заболявания в България през 2019 г. 3
- П. Станкова, Р. Марковска, Л. Боянова, И. Митов. Антибиотична чувствителност на чревни изолати, суспектни за продукция на ESBL/карбапенемаза от разред Enterobacterales, изолирани от хоспитализирани пациенти и здрави индивиди за периода 2017-2018 г. 10

Клинични случаи

- Р. Цолов, Г. Йорданов, М. Христамян-Цилев. Интересен случай на тумор, засягащ едновременно паротидна и субмандибуларна жлеза 20
- Р. Цолов, Г. Йорданов, М. Христамян-Цилев. Случай на рецидив на карцином на долната устна 24
- Б. Богов, Р. Филев, М. Любомирова, А. Илиев, Т. Тодоров. Системна амилоидоза в резултат на протеина хамелеон. Клиничен случай 29

Обзори

- И. Георгиева, М. Любомирова, Б. Богов. Диагностичен алгоритъм при хипоурикемия 36
- М. Любомирова. Маркери за бъбречно въвлечане при артериална хипертония 40
- Р. Комитова, П. Василев. По дългия път към излекуване на HIV инфекцията 48
- А. Златарева. Лекарствена политика на ЕС относно ваксините и тяхното значение за подобряване и опазване на общественото здраве 55

Адрес на редакцията:

СБМС, София, 1431, ПК-63, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

Включено е в международния регистър на периодичните издания – ISSN 0562-7192
и в БД Българска медицинска литература при ЦМБ, МУ – София

EDITORIAL BOARD**Editor in chief:**

Prof. B. Bogov

E-mail: bbogov@gmail.com**Deputy editor:**

Prof. Zl. Kolarov

E-mail: zkolarov@abv.bg**Scientific secretary:**

Assoc. prof. R. Krasteva

E-mail: krasteva_r@yahoo.com**Editorial staff:**

Prof. K. Angelov

Assoc. Prof. M. Georgiev

Prof. O. Georgiev

Corr. memb. prof. A. Gudev

Prof. V. Dimitrova

Prof. V. Zlatkov

Prof. Z. Kamenov

Prof. D. Kostadinov

Prof. D. Kurteva

Prof. Ts. Katova

Prof. M. Marinov

Prof. L. Mateva

Prof. V. Milanova

Prof. P. Minchev

Acad. Prof. V. Mitev

Prof. L. Miteva

Prof. E. Naumova

Prof. G. Nachev

Prof. A. Nikolov

Prof. E. Paskalev

Prof. P. Perenovska

Prof. I. Petkova

Corr. memb. prof. N. Petrov

Prof. T. Popov

Assoc. Prof. K. Ramshev

Prof. R. Rashkov

Prof. I. Saltirov

Prof. D. Svinarov

Prof. L. Spasov

Prof. R. Stoilov

Prof. A. Temelkov

Corr. memb. prof. L. Traykov

Prof. V. Hadjidekov

Assoc. Prof. E. Hadzhiev

Original articles

- T. Vekov, S. Dzhambazov. *Public expenditure on medicinal products for the treatment of oncological diseases in Bulgaria in 2019* 3
- P. Stankova, R. Markovska, L. Boyanova, I. Mitov. *Antibiotic susceptibility of intestinal isolates suspected of ESBL/carbapenemase production of the order Enterobacterales isolated from hospitalized patients and healthy individuals for the period 2017-2018* 10

Case report

- R. Tsolov, G. Yordanov, M. Hristamyan-Cilev. *An interesting case of a tumor affecting simultaneously parotid and submandibular gland* 20
- R. Tsolov, G. Yordanov, M. Hristamyan-Cilev. *A case of recurrence of carcinoma of the lower lip* 24
- B. Bogov, R. Filev, M. Lyubomirova, A. Iliev, T. Todorov. *Systemic amyloidosis as a result of the chameleon protein. Clinical case* 29

Surveys

- I. Georgieva, M. Lyubomirova, B. Bogov. *Diagnostic algorithm in hypouricemia* 36
- M. Lyubomirova. *Renal involvement in hypertension: biomarkers for assessment* 40
- R. Komitova, P. Vasilev. *On the long road to cure HIV infection* 48
- A. Zlatareva. *EU medicines policy on vaccines and their importance for the improvement and protection of public health* 55

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 1/2020

Централна медицинска библиотека, МУ – София

Езикова редакция: И. Митева, В. Цъклева, В. Колев (англ.)

Страниране: Д. Александрова

Печат: j-point plus

ПУБЛИЧНИ РАЗХОДИ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ ПРЕЗ 2019 Г.

Т. Веков¹, С. Джамбазов²

¹Фармацевтичен факултет, МУ – Плевен

²Фармацевтичен факултет, МУ – Варна

Резюме. Целта на представеното изследване е да се анализират разходите за лекарствени продукти за терапия на онкологични заболявания в зависимост от локализацията им, типа терапия, международните непатентни наименования (INN) и притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ) с цел идентифициране и оценяване на основните фактори и тенденции, влияещи върху ежегодното увеличение на разходите. Използвани са документални и статистически методи за анализ на бази данни от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРЛП), SAT Health. Изследователската методика отчита динамиката на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и честата промяна на реимбурсната стойност от НЗОК, основана на нови цени на лекарствени продукти, оттегляне на лекарствени продукти от ПЛС и включване на нови INN. Стойността на публичните средства отчита размера на предоставените финансови отстъпки и възстановяването на средства над определени бюджетни прагове от страна на ПРУ в полза на НЗОК. Резултатите показваха, че вследствие широкото приложение на съвременни целеви терапии и имунотерапии за лечение на злокачествени заболявания лекарствената терапия на ниво пациент се оскъпява, което води до ежегоден бюджетен дефицит. Годишният бюджетен дефицит през 2018 г. е 51,01%, а през 2019 г. – 34,24%, за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания, заплащани от НЗОК, извън стойността на клиничните пътеки и процедури. Ръстът на реалните публични разходи през 2019 г. е 21,36% в сравнение с 2018 г. (516,8 млн. лв. спрямо 425,8 млн. лв.), докато ръстът на броя лекувани пациенти е едва 3,8% (36 489 спрямо 35 146 пациенти). Следователно средният разход за лекарствена терапия на пациент е нараснал с 16,89% – от 12 116,85 лв. до 14 163,59 лв. през 2019 г. в сравнение с 2018 г. Това се дължи на навлизане в клиничната практика на скъпоструващи терапии за лечение на онкологични и онкохематологични заболявания.

Ключови думи: онкологични заболявания, лечение/публични разходи, увеличение, лекарствени средства/реимбурсиране, икономически анализ

PUBLIC EXPENDITURE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES IN BULGARIA IN 2019

T. Vekov¹, S. Dzhambazov²

¹Pharmaceutical Faculty, Medical University – Pleven

²Pharmaceutical Faculty, Medical University – Varna

Abstract. The aim of the present study was to analyze the costs of medicinal products for the treatment of oncology diseases according to their location, type of therapy, international non-patent names (INNs) of medicines and marketing authorization holders (MAHs) in order to identify and evaluate key factors and trends affecting annual cost increases. Documentary and statistical methods were used to analyze the databases of the National Health Insurance Fund (NHIF), the National Council on Prices and Reimbursement of Medicinal Products (NSCLC), SAT Health. The research methodology takes into account the dynamics of the Positive Drug List (PLL) and the frequent change in the reimbursement value of the NHIF based on new prices of medicinal products, withdrawal of medicinal products from the PLS and the inclusion of new INNs. The value

of public funds takes into account the amount of financial discounts provided and the reimbursement of funds above certain budgetary thresholds by the MAHs in favour of the NHIF. The results showed that due to the widespread use of modern targeted therapies and immunotherapies for the treatment of malignancies, patient-level drug therapy is becoming more expensive, leading to an annual budget deficit. The annual budget deficit is 51.01% in 2018 and 34.24% in 2019, for medicines for treatment of malignancies paid by the NHIF, outside the value of clinical pathways and procedures. The growth in real public spending in 2019 is 21.36% compared to 2018 (BGN 516.8 million vs. BGN 425.8 million), while the number of treated patients increased only 3.8% (36,489 vs. 35,146 patients). Therefore, the average cost for drug therapy for patient was increased by 16.89% from BGN 12,116.85 to BGN 14,163.59 in 2019 compared to 2018. This is due to the entry of expensive therapies for the treatment of oncological and oncohematological diseases into clinical practice.

Key words: oncology diseases, treatment/public expenditure, increase, drug therapy/reimbursement, economic analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

В Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) са включени лекарствени продукти, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ) и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие по чл. 9 и 10 от ЗЛЗ (1).

В приетия Закон за бюджета на Националната здравноосигурителна каса (ЗБНЗОК) (2) обект на заплащане с публични средства са лекарствените продукти, прилагани за лечение на злокачествени заболявания (солидни тумори и онкохематологични заболявания), които са включени в Наредба № 40/2004 (3) за определяне на основния пакет от дейности, заплащан от НЗОК.

Лекарствените продукти, прилагани в болничната помощ и заплащани от НЗОК извън цената на клиничните пътеки (КП) и амбулаторните процедури (АПр) за онкологични забо-

лявания, са включени в изричен списък (4), който се актуализира двукратно всеки месец. В Наредба 10/2009 (5) са дефинирани условията и редът, по които НЗОК заплаща извън стойността на оказваните медицински услуги, лекарствени продукти по чл. 262, ал. 6, т. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (6), приложими в болничната медицинска помощ и включени в пакета, определен с Наредбата по чл. 45, ал. 2 от Закона за здравното осигуряване (7).

Анализът на публичните разходи за лекарствени продукти за лечение на онкологични заболявания, които се заплащат извън стойността на оказваните медицински услуги, е представен в табл. 1.

През 2019 г. броят на пациентите с онкологични и онкохематологични заболявания, получавали реимбурсирани лекарствени продукти, е нараснал с 3,8%, докато средствата, които е заплатила НЗОК, са се увеличили с 21,4% в сравнение с 2018 г. Бюджетният преразход, регистриран през периода, също е

Таблица 1. Публични разходи за лечение на онкологични заболявания в България, 2018-2019

Период	Пациенти, бр.	Промяна, %	Бюджет на НЗОК за лекарствени продукти, лв.	Разходи на НЗОК за лекарствени продукти, лв.	Промяна, %	Преразход спрямо бюджета, %
2018	35 146	–	282 000 000	425 858 698	–	51,01
2019	36 489	3,8	385 000 000	516 815 351	21,4	34,24

значителен – 51,01% и 34,24%, съответно за 2018 г. и 2019 г.

Това обуславя необходимостта от анализиране на причините и факторите, оказващи влияние върху значителния ежегоден ръст на разходите и бюджетния дефицит за лекарствени продукти за лечение на онкологични заболявания. Необходимо е детайлно анализиране на мястото на лекарствените продукти в линиите на терапия на заболяването, терапевтичните курсове, броя цикли на лечение, както и придържане към утвърдените стандарти в лечението на пациентите с онкологични и онкохематологични заболявания.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Анализ на разходите за лекарствени продукти за лечение на онкологични заболявания в зависимост от локализацията, типа терапия, международните непатентни наименования (international nonproprietary name, INN) и притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ) с цел идентифициране и оценяване на основните фактори и тенденции, влияещи върху ежегодното увеличение на разходите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвани са документални и статистически методи за анализ на бази данни от НЗОК, НСЦРЛП, SAT Health.

Изследователската методика отчита динамиката на ПЛС и честата промяна на реимбурсната стойност от НЗОК, основана на нови

цени на лекарствени продукти, оттегляне на лекарствени продукти от ПЛС и включване на нови INN. Стойността на публичните средства отчита размера на предоставените финансови отстъпки и възстановяването на средства над определени бюджетни прагове от страна на ПРУ в полза на НЗОК.

РЕЗУЛТАТИ

Предписването и прилагането на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания се осъществява при спазване на нормативно установените правила в ЗЗО, ЗЛПХМ, Наредба 4/2009 (8), Националния рамков договор за медицинските дейности за 2020-2022 [9] и утвърдените фармакотерапевтични ръководства по чл. 259, ал. 1, т. 4 от ЗЛПХМ.

В табл. 2 са представени публичните разходи за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания по INN за 2019 г. Представените 10 бр. INN с най-висока стойност на разхода представляват 56,33% (291 100 822 лв.) от всички разходи за анализирани лекарствени продукти.

Pembrolizumab е лекарственият продукт, който увеличава публичните разходи с най-голяма стойност – 32 319 710. Основният фактор за това е разширяването на неговите показания (табл. 3).

Вторият по абсолютен ръст на разходите (12 694 940 лв.) лекарствен продукт през 2019 г. е pertuzumab. Основната причина е разширяване на приложението му в мно-

Таблица 2. Публични разходи за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания 2018-2019

INN	Разходи 2018, лв.	Разходи 2019, лв.	Разлика, %
Pembrolizumab	38 231 704	70 551 413	84,5
Bevacizumab	50 807 467	48 563 200	-4,4
Trastuzumab	31 440 075	33 433 345	6,3
Enzalutamide	24 463 873	31 245 844	27,7
Pertuzumab	17 117 921	29 812 861	74,2
Nilotinib	19 331 678	21 267 071	10,0
Abiraterone	18 578 649	20 482 460	10,2
Ibrutinib	4 505 630	12 973 940	288,0
Cetuximab	11 157 836	11 650 669	4,4
Denosumab	10 932 551	11 120 029	1,7

Таблица 3. Публични разходи за *pertuzumab* по видове заболявания

МКБ	Заболяване	Разход 2018, лв.	Разход 2019, лв.	Разлика, %
C00-14	Злокачествени новообразувания на устните, устната кухина и фаринкса	–	898 534	–
C16	Злокачествено новообразувание на стомаха	–	12 177	–
C31	Злокачествено новообразувание на синусите	–	72 946	–
C32	Злокачествено новообразувание на ларинкса	–	109 280	–
C34	Злокачествено новообразувание на бронхите и белия дроб	19 941 830	43 355 685	117,4
C43	Злокачествен миелом на кожата	15 951 258	19 784 545	24,0
C50	Злокачествено новообразувание на млечната жлеза	–	12 000	–
C65	Злокачествено новообразувание на бъбречното легенче	12 177	389 046	3241,7
C66	Злокачествено новообразувание на уретера	63 976	24 315	-62,0
C67	Злокачествено новообразувание на пикочния мехур	2 144 609	5 260 488	145,3
C79	Вторично злокачествено новообразувание с други локации	117 854	231 160	96,2
C81	Болест на Ходжкин	–	340 428	–
C91	Лимфоидна левкемия	–	60 808	–

жество терапевтични схеми за лечение на HER2-позитивен рак на гърдата. *Pertuzumab* е показан: 1) в комбинация с *trastuzumab* и *docetaxel* за лечение на метастазирал или локално авансирал HER2-позитивен неоперабилен рак на гърдата при пациенти, които не са получавали предходна целева терапия или химиотерапия; 2) в комбинация с *trastuzumab* и химиотерапия за неадювантно лечение на пациенти с HER2-позитивен, локално авансирал карцином на гърдата в ранен стадий с висок риск за рецидив; 3) в комбинация с *trastuzumab* и химиотерапия при адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-позитивен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск за рецидив. През 2019 г. цената на *pertuzumab* е намалена със

7,6%, но това не може да компенсира разширеното му приложение.

Следващият продукт по абсолютно увеличение на разходите (8 468 310 лв.) е *ibrutinib*. В този случай причината също е разширяване на показанията, при които се прилага лекарственият продукт (табл. 4).

Следващият лекарствен продукт по абсолютен ръст на разхода през 2019 г. е *enzalutamide* (6 781 971). Основната причина е разширяването на приложението му в различни терапевтични схеми за лечение на пациенти с резистентен на кастрация карцином на простатата (*castration resistant prostate cancer, CRPC*): 1) високорисков неметастазирал CRPC; 2) метастазирал CRPC след неуспешна андроген-депривационна тера-

Таблица 4. Публични разходи за *ibrutinib* по видове заболявания

МКБ	Заболяване	Разходи 2018, лв.	Разходи 2019, лв.	Разлика, %
C83.1	Дифузен дребноклетъчен неходжкинов лимфом	–	2 591 319	–
C88.0	Макроглобулинемия на Waldenstrom	–	372 055	–
C91.1	Хронична лимфоцитна левкемия	4 505 630	10 010 566	122,2

пия, при който не е показана за приложение химиотерапия; 3) метастазирал CRPC, който е прогресирал след лечение с docetaxel. Цената на лекарствения продукт е намалена с 3,9%, но това не може да компенсира разширеното приложение.

Разгледаните четири лекарствени продукта с най-голям абсолютен ръст на разходите през 2019 г. формират 93,4% от ръста на групата от 10 лекарствени продукта с най-голям дял от разходите на публични средства за лечение на злокачествени заболявания.

Друг основен фактор за ръст на публичните разходи за разглежданите лекарствени продукти е включването на нови INN в Приложение 2 на ПЛС.

През 2019 г. НЗОК заплаща 7 нови INN (табл. 5).

В табл. 6 е представена динамиката на разходите на новите INN, включени в Приложение 2 на ПЛС, за периода 2017-2019 г.

Наблюдава се значителен ръст на разходите за новите INN през втората и третата година, след навлизането им на пазара.

Лекарствените продукти се включват в ПЛС съобразно представени доказателства за ефективност, ефикасност, безопас-

ност и фармакоикономически показатели, като за лекарствените продукти с ново INN от 2016 г. се извършва и оценка на здравните технологии. На основание чл. 56, т. 2 от ЗЗО лекарите предписват лекарствени продукти по чл. 262, ал. 6, т. 2 от ЗЛПХМ за лечение на злокачествени заболявания при спазване на утвърдените фармакотерапевтични ръководства по чл. 259, ал. 1, т. 4 от ЗЛПХМ.

Увеличението на разходите през втората и третата година за новите INN се обуславя от няколко фактора: 1) време за провеждане на конкурси от болниците; 2) време за сключване на договори между доставчиците и болниците; 3) време за развиване на маркетинговите дейности от страна на притежателите на разрешението за употреба (ПРУ).

По начин на действие лекарствените продукти за лечение на онкологични и онкохематологични заболявания се класифицират обобщено като химиотерапия, целева терапия, имунотерапия, хормонална терапия и няколко други по-малки като разход терапевтични групи. В табл. 7 са представени публичните разходи по групи терапии за периода 2018-2019.

Таблица 5. Нови INN включени в Приложение 2 на ПЛС през 2019 г.

АТС – код	INN	Показания
L01BC59	Trifluridine/tipiracil	Колоректален карцином
L01XC32	Atezolizumab	Недребноклетъчен карцином на белия дроб; Уротелиален карцином
L01XC24	Daratumumab	Мултиплен миелом
L01XE36	Alectinib	Недребноклетъчен карцином на белия дроб
L01XX50	Ixazomib	Мултиплен миелом
L01XC26	Inotuzumab ozogamicin	Остра лимфобластна левкемия
VO2AFO1	Mesna	Хематурия в резултат на химиотерапия

Таблица 6. Разходи за нови INN, включени в Приложение 2 на ПЛС

Включване в ПЛС	Нови INN, бр.	Разход 2017, лв.	Разход 2018, лв.	Разход 2019, лв.
2017	2	2 076 685	8 647 453	18 479 911
2018	11	–	5 076 431	26 372 298
2019	7	–	–	11 481 974

Таблица 7. Публични разходи по типове терапии за злокачествени заболявания, 2018-2019

Тип терапия	Разходи 2018, лв.	Разходи 2019, лв.	Разлика, %
Целева терапия	265 968 496	304 392 146	14,4
Имунотерапия	39 394 443	83 069 369	110,9
Хормонотерапия	45 946 619	54 132 374	17,8
Химиотерапия	32 241 004	32 567 889	1,0
Растежни/колониостимулиращи фактори	18 924 665	17 699 821	-6,5
Остеомодулатори	11 320 837	11 455 266	1,2
Други	10 621 305	11 012 506	3,7
Имуномодулатори/имуносупресори	1 307 979	1 065 414	-18,5
Кортикостероиди	133 350	121 252	-9,0

Най-голям е делът на публичните разходи (59,05%) за лекарствени продукти за целева (таргетна) терапия.

Имунотерапията е с най-голям ръст през 2019 г. в сравнение с 2018 г. (110,9%), който основно се дължи на регистрираните нови показания на pembrolizumab и включването на нови INN, като daratumumab и atezolizumab.

Анализът на пазарните дялове на ПРУ в сегмента на лекарствените продукти, предназначени за лечение на злокачествени заболявания, е представен в табл. 8.

Таблица 8. Пазарни дялове на ПРУ

Притежател на разрешението за употреба	Пазарен дял 2018, %	Пазарен дял 2019, %
Roche	29,38	27,50
Merck Sharp & Dohme	8,98	13,65
Novartis	13,13	11,44
Amgen	9,86	8,03
Janssen-Cilag	5,43	6,62
Astellas Pharma	5,78	6,06
Pfizer	4,49	4,00
Astra Zeneca	2,06	3,00
Merck	2,62	2,25
Bayer	2,03	2,09
Други	16,40	15,35

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на разходите за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания недвусмислено показва, че непрекъснато нарастващата стойност на публичните разходи е резултат от приложението на патентни

скъпоструващи терапии, най-вече от групите на целевата терапия и имунотерапията. 84,7% от публичните разходи са концентрирани в лекарствените продукти на ПРУ, представени в табл. 8.

Приложението на целеви терапии се основава на подобрената терапевтична ефикасност и положителното влияние върху продължителността и качеството на живот на пациентите. Освен това тяхното приложение е съобразено с актуалните фармакотерапевтични препоръки и научни консенсуси за лечението на онкологични и онкохематологични заболявания.

Въпреки терапевтичните предимства на целевите терапии е необходимо използването им да бъде съобразено с наличните публични бюджетни финансови ресурси.

В ЗБНЗОК средствата, предвидени за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания в условията на болнична медицинска помощ, които НЗОК заплаща извън стойността на оказваните медицински услуги за 2018 г., са на стойност 282 млн. лв. Месечният лимит на база на предвидените бюджетни средства възлиза на 23,5 млн. лв. През 2018 г. по месеци разходите варират в интервал 31 млн. лв. – 39 млн. лв., което представлява месечен бюджетен дефицит от 31,9% до 66,0%.

В ЗБНЗОК средствата, предвидени през 2019 г., са в размер на 385 млн. лв., като месечният лимит на база заложили бюджетни стой-

ности възлиза малко над 32 млн. лв. Реалният месечен бюджетен дефицит варира между 15,2% и 48,0%.

Годишният бюджетен дефицит през 2018 г. и 2019 г. е съответно 51,01% и 34,24% за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания, заплащани от НЗОК извън стойността на клиничните пътеки и процедури.

Ръстът на реалните публични разходи през 2019 г. (516 815 351 лв.) е 21,36% в сравнение с 2018 г. (425 858 698 лв.), докато ръстът на броя лекувани пациенти през 2019 г. (36 489 пациенти) в сравнение с 2018 г. (35 146 пациенти) е само 3,8%. Следователно средният разход за лекарствена терапия на пациент е увеличен с 16,89% – от 12 116,85 лв. до 14 163,59 лв. Този ръст на средния разход за лечението на пациент се дължи единствено на използване на по-скъпи терапии през 2019 г. в сравнение с 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкото приложение на съвременни целеви терапии и имунотерапии за лечение на злокачествени заболявания оскъпява лекарствената терапия на ниво пациент и води до ежегоден бюджетен дефицит.

Годишният бюджетен дефицит през 2018 г. и 2019 г. е съответно 51,01% и 34,24% за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания, заплащани от НЗОК, извън стойността на клиничните пътеки и процедури.

Ръстът на реалните публични разходи през 2019 г. е 21,36% в сравнение с 2018 г. (516,8 млн. лв. спрямо 425,8 млн. лв.), докато ръстът на броя лекувани пациенти е едва 3,8% (36 489 спрямо 35 146 пациенти). Следователно средният разход за лекарствена терапия на пациент е увеличен с 16,89% от 12 116,85 лв. до 14 163,59 лв. през 2019 г. в сравнение с 2018 г. Това се дължи на навлизане в клиничната практика на скъпоструващи терапии за лечение на онкологични и онкохематологични заболявания.

Библиография

1. Закон за лечебни заведения, доп. ДВ бр. 28 от 24 март 2020.
2. Закон за бюджета на Националната здравноосигурителна каса за 2019 г., обн. ДВ бр. 102 от 11 декември 2018.
3. Наредба № 40 от 24 ноември 2004 г. за определяне на основния пакет от здравни дейности, гарантиран от бюджета на НЗОК, изм. ДВ бр. 97 от 9 декември 2011.
4. Списък на противотуморните лекарствени продукти за лечение по амбулаторни процедури № 6 „Системно лекарствено лечение при злокачествени солидни тумори и хематологични заболявания“ и № 7 „Амбулаторно наблюдение/диспансеризация при злокачествени заболявания и при вродени хематологични заболявания“ и КП № 240, 242, 244, 245, 246, 248, 249, 250.1, 250.2, 251.1, 251.2 и 252, на необходимите еритро- и гранулоцитните колонистимулиращи фактори и бифосфонати, <https://www.nhif.bg/page/1466>.
5. Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК, изм. и доп. ДВ бр. 19 от 6 март 2020.
6. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, изм. и доп. ДВ бр. 48 от 27 юни 2015 г.
7. Закон за здравното осигуряване, изм. и доп. ДВ бр. 77 от 18 септември 2018.
8. Наредба № 4 от 4 март 2009 г. за усвояване и реда за предписване и отпускане на лекарствените продукти, доп. ДВ бр. 90 от 15 ноември 2019 г.
9. Национален рамков договор № РД-НС-01-4 от 23 декември 2019 г. за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020-2022 г., обн. ДВ бр. 7 от 24 януари 2020 г.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Тони Веков, дмн

e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. Toni Vekov, PhD, DSc

e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

АНТИБИОТИЧНА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ЧРЕВНИ ИЗОЛАТИ, СУСПЕКТНИ ЗА ПРОДУКЦИЯ НА ESBL/КАРБАПЕНЕМАЗА ОТ РАЗРЕД *ENTEROBACTERALES*, ИЗОЛИРАНИ ОТ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ И ЗДРАВИ ИНДИВИДИ ЗА ПЕРИОДА 2017-2018 Г.

П. Станкова, Р. Марковска, Л. Боянова, И. Митов

Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет,
Медицински университет – София

Резюме. Цел: Да се проучи чувствителността на чревни изолати от разред *Enterobacterales* към набор от антимикробни средства. **Материал и методи:** Беше направено проучване за чревно носителство на суспектни за продукция на ESBL (широкоспектрна бета-лактамаза)/карбапенемаза ентеробактерии на 1297 души – пациенти от 6 болници в София, Пловдив, Варна и Плевен, както и на здрави индивиди в 5 медицински центъра в София, Бургас и Плевен в периода 12.2017-12.2018 г. Идентификацията на включените в проучването щамове беше осъществена чрез конвенционални биохимични тестове и потвърдена с идентификационни панели на системата Phoenix 100 (Becton Dickinson) и чрез MALDI-TOF (Biomerieux, France). Чувствителността към набор от антибиотици cefotaxime, amoxicillin/clavulanic acid, ceftazidime, cefepime, ceftiofur, meropenem, imipenem, piperacillin/tazobactam, tobramycin, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin, co-trimoxazole, chloramphenicol, nitrofurantoin, fosfomycin беше изпитана чрез дисководифузионния метод, чрез MIC стрип за tigecycline и микродилуционния метод за colistin, а резултатите – интерпретирани според EUCAST, 2018. **Резултати:** Бяха изолирани 346 изолата (27%), суспектни за ESBL продукция (резистентни на цефалоспорины трета генерация). Преобладаващи бяха видовете *Escherichia coli* (62%) и *Klebsiella spp.* (25%). Изолатите бяха с висока резистентност към всички групи антибиотици – cefepime и amoxicillin/clavulanic acid (92%), ciprofloxacin (64%), levofloxacin (57%), аминогликозиди (40-58%), trimetoprim/sulphamethoxazole (55%). Бяха установени 15 изолата, резистентни на карбапеними. По-висока устойчивост беше установена за изолатите *Klebsiella spp.* и тези от хоспитализирани болни, като един от тях беше резистентен на всички антимикробни средства. *E. coli* показва добра чувствителност към fosfomycin и nitrofurantoin. **Заключение:** Беше установен висок процент на чревно носителство на суспектни за продукция на ESBL изолати (27%), включително и карбапенем-резистентни. Те бяха с висока резистентност към всички групи антибиотици. Данните показват необходимостта от стриктни мерки за контрол на инфекциите, за прецизиране на антибиотичната терапия и задължително установяване на чувствителността на изолатите, преди започването ѝ.

Ключови думи: разред *Enterobacterales*, чревно носителство, антибиотици, чувствителност

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF INTESTINAL ISOLATES SUSPECTED OF ESBL/CARBAPENEMASE PRODUCTION OF THE ORDER *ENTEROBACTERALES* ISOLATED FROM HOSPITALIZED PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS FOR THE PERIOD 2017-2018

P. Stankova, R. Markovska, L. Boyanova, I. Mitov

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Abstract. Objective: To study the susceptibility of intestinal isolates of the order *Enterobacterales* to a set of antimicrobial agents. **Materials and methods:** A study on fecal carriage of suspected ESBL (extended-spectrum beta-lactamase)/carbapenemase producing enterobacteria of 1297 people, patients from 6 hospitals in Sofia, Plovdiv, Varna and Pleven, as well as healthy individuals in 5 medical the centers in Sofia, Burgas

and Pleven in the period December 2017–December 2018, was performed. The identification of the strains included in the study was performed by conventional biochemical tests and confirmed by Phoenix 100 system identification panels (Becton Dickinson) and by MALDI-TOF (Biomerieux, France). Sensitivity to a set of antibiotics cefotaxime, amoxicillin/clavulanic acid, ceftazidime, cefepime, ceftazidime, meropenem, imipenem, piperacillin/tazobactam, tobramycin, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin, co-trimoxazole, chloramphenicol, nitrofurantoin, fosfomycin was tested by the disk-diffusion method, by using the MIC strip for tigecycline and by the microdilution method for colistin. The results were interpreted according to EUCAST, 2018. **Results:** Three hundred and forty-six isolates (27%) suspected of ESBL production (third generation cephalosporin resistant) were isolated. *Escherichia coli* (62%) and *Klebsiella spp.* (25%) were the most common. The isolates were highly resistant to all groups of antibiotics – cefepime and amoxicillin/clavulanic acid (92%), ciprofloxacin (64%), levofloxacin (57%), aminoglycosides (40-58%), trimethoprim/sulphamethoxazole (55%). Fifteen isolates resistant to carbapenems were identified. Higher resistance was found for *Klebsiella spp.* isolates and those of hospitalized patients; one of them was resistant to all antimicrobials. *E. coli* showed good sensitivity to fosfomycin and nitrofurantoin. **Conclusion:** A high percentage of fecal carriage of ESBL-suspected isolates (27%), including carbapenem-resistant isolates, was found. They were highly resistant to all groups of antibiotics. The data show the need for strict infection control measures, to refine antibiotic therapy and to establish the sensitivity of isolates before starting it.

Key words: *Enterobacterales* order, fecal carriage, antibiotics, sensitivity

ВЪВЕДЕНИЕ

Едни от най-често изолираните микроорганизми в микробиологичните лаборатории са представителите на разред *Enterobacterales*. Те причиняват голямо разнообразие от инфекции в обществото и такива, свързани с медицинското обслужване, като уроинфекции, раневи, сърдечно-съдови, инфекции на меките тъкани, сепсис, катетър-свързани инфекции, пневмония. Могат да се асоциират с диарийни заболявания, чернодробни абсцеси, дизентерия, хранителни токсикоинфекции, кореман тиф и др. В резултат на увеличаване селективен антибиотичен натиск в болниците и обществото, както и на проблемите с контрола на вътреболничните инфекции, в последните години една от най-големите опасности за общественото здраве и човечеството въобще е феноменът на антибиотичната резистентност. Съществува реална опасност за връщане към предантибиотичната ера, като едни от най-засегнатите микроорганизми са ентеробактериите. Бета-лактамите, с тяхната добра поносимост, бактерициден ефект и широк спектър, са едни от най-често използваните антибиотици. Това обуславя лесното и бързо възник-

ване на резистентност. Един от най-честите механизми на устойчивост е продукцията на ензими, които ги разграждат (бета-лактамази). Най-проблемни са тези, които повлияват цефалоспориновите трета генерация (широкоспектрни бета-лактамази – ESBL) и карбапенемите (карбапенемази). Продуцентите на карбапенемази и широкоспектрни бета-лактамази от сем. *Enterobacteriaceae* се доказват с нарастваща честота в целия свят (9). ESBL продуцентите са най-често резистентни на всички бета-лактами, с изключение на карбапенемите и комбинациите с инхибитор, а произвеждащите карбапенемаза – обикновено на всички бета-лактами. Голям терапевтичен проблем е локализацията на гените, кодиращи ги на мобилни генетични елементи като транспозони, интегрони, конюгативни плазмиди, заедно с гени за устойчивост към други групи като аминогликозиди, хинолони и антифолатни агенти (4). Това води до появата на изключително резистентни и панрезистентни изолати, които бързо се разпространяват. По най-нови данни от 2018 г. на ECDC за разпространението на резистентни на трета генерация цефалоспоринови инвазивни изолати *Escherichia coli*, България е на първо място с 38.7%, следвана от Кипър

– 37.1% и Италия – 28.7% (6). Още по-висок е този процент за *Klebsiella pneumoniae* – 77.7%, и отново сме на първо място.

Гастроинтестиналният тракт на хората и животните е един от основните резервоари на ESBL продуценти, като в последните години се увеличава носителството и на карбапенемаза-продуциращите ентеробактерии. Чревното носителство е значим фактор за разпространението на гени за резистентност както в болничните заведения, така и в обществото (20). Общото годишно увеличение на разпространението на чревното носителство на продуценти на широкоспектърни бета-лактамази е оценено на приблизително 5%, което съответства на постоянното нарастване на честотата на ESBL-продуциращи *Enterobacteriaceae* инфекции (14). Тези наблюдения мотивират многобройни проучвания, насочени към идентифициране на източника на ESBL *Enterobacteriaceae*, водещи до чревна колонизация с тези организми.

Рисковите фактори за колонизация с полирезистентните микроорганизми включват: увеличената консумация на антимикробни средства – предимно карбапенеми и цефалоспорини трета генерация, продължителния болничен престой, инвазивните процедури, престоя в интензивни отделения, имунодефицитните състояния (2, 3, 27, 28). Продължителността при безсимптомното носителство може да бъде много голяма, до няколко години, преместването на болните от една болница в друга или между отделните страни спомага за разпространението на ESBL и карбапенемаза продуцентите, в някои случаи това са специфични високовирулентни и епидемични клонове – ST131 *E. coli*, ST11, ST15 и ST258 *K. pneumoniae* и др. Проблемната терапия и високата смъртност при инфекции с ESBL и карбапенемаза продуцентите, доказва необходимост от по-подробното им проучване.

Цел на настоящата работа е да се проучи чувствителността на суспектни за продукция на ESBL /карбапенемаза ентеробактерии, изолирани от чревния тракт на пациенти от 6 болници в София, Пловдив, Варна и Плевен,

както и на здрави индивиди в 5 медицински центъра в София, Бургас и Плевен за периода 12.2017-12.2018 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Беше изследвано чревното носителство на суспектни за продукция на ESBL/карбапенемаза изолати, като фекални проби на хоспитализирани пациенти, изследвани по друг повод, и фекални проби на здрави индивиди, изследвани за детска градина и здравни книжки – бяха посявани на селективна среда – Мак Конки агар с 1 mg/L cefotaxime, както и на среда CHROM agar KPC media (Becton Dickinson). Хоспитализираните пациенти бяха от: МБАЛ "Света Марина" – Варна (n = 158), УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – Плевен (n = 71), УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив (n = 102), УМБАЛ "Александровска" – София (n = 120), II МБАЛ – София (n = 82), УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" (n = 47). Пробите от здравите индивиди бяха от: МЦ "Екзакта Медика" – Плевен (n = 126), МДЛ „Лина“ – Бургас (n = 244), МДЛ "Медирс" – София (n = 170), МЦ "Торакс" – София (n = 52), МДЛ "Лора" – София (n = 125).

Идентификация на включените в проучването щамове беше осъществена чрез конвенционални биохимични тестове и потвърдена с идентификационни панели на системите Phoenix 100 (Becton Dickinson) и MALDI-TOF (Biomerieux, France).

Чувствителността към набор от антибиотици cefotaxime (CTX), amoxicillin/clavulanic acid (AUG), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), cefoxitin (FOX), meropenem (MERO), imipenem (IMP), piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ), tobramycin (TOB), gentamicin (GEN), amikacin (AMI), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEVO), co-trimoxazole (SXT), chloramphenicol (CHL), nitrofurantoin (NIT), nitroxoline (5NO), fosfomycin (FOS) беше изпитана чрез дисководифузионния метод, с MIC strip (Liofilchem, Italy) за tigecycline (TIGE). Чувствителността към colistin (COL) беше определена със SuperPolimyxin Medium (SPM) скрийн агар за детекция на колистин-резистентни изолати и микродилуционния метод SensiTest colistin

(Liofilchem, Italy). Резултатите бяха интерпретирани според препоръките на EUCAST, 2018. Възможната карбапенемаза продукция беше доказана с модифицирания Hodge тест и дисковете KPC&MBL&OXA-48 disk kit (Liophilchem, Italy).

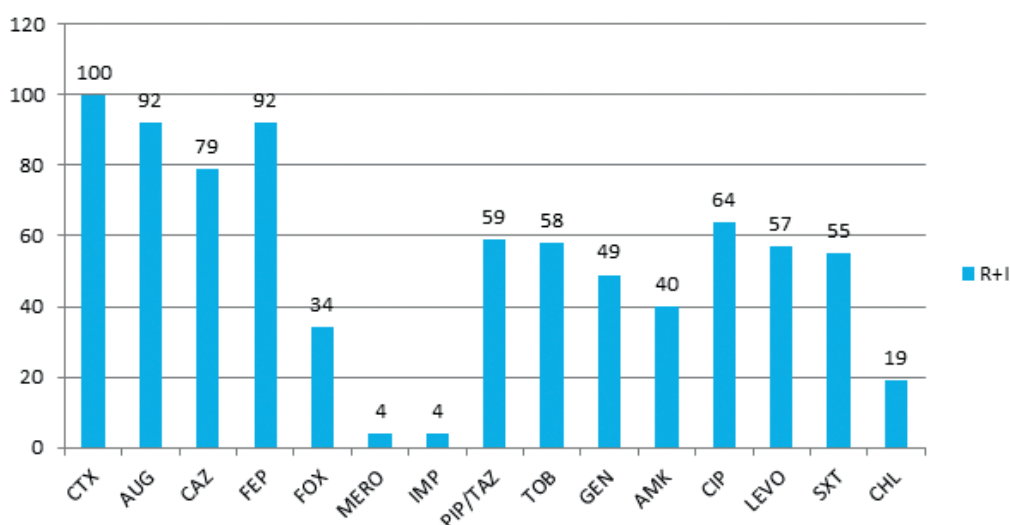
РЕЗУЛТАТИ

Бяха изолирани 373 суспектни за продукция на ESBL/карбапенемаза (резистентни на поне един цефалоспорин трета генерация и/или карбапенем) чревни изолати. Разпределението им по видове беше следното: *E. coli* (213), *Klebsiella spp.* (84), *Enterobacter spp.* (43), *Citrobacter spp.* (24), *M. morganii* (5), *H. alvei* (4). При последващото определяне на чувствителността 19 *Enterobacter spp.* и 8 *Citrobacter spp.* показаха чувствителност към всички тествани цефалоспоринови трета генерация и бяха изключени от проучването, като общата бройка изолати беше променена на 346. *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* са продуценти на AmpC ензими, а наличието на cefotaxime индуцира експресията на AmpC гените, което обяснява растежа на тези из-

олати на селективната среда. Така процентът на установените суспектни за продукция на ESBL изолати беше 27%, като *E. coli* беше 62%, а *Klebsiella spp.* 25%. От тях 15 изолата (14 *Klebsiella pneumoniae* и 1 изолат *E. coli*) растяха и на селективната CHROM agar KPC среда и бяха приети като суспектни за продукция на карбапенемаза. Анализът на чувствителността показва много високата устойчивост на карбапенем-резистентните изолати към всички тествани антимикубни средства, като запазената чувствителност беше само към colistin (9 от 15 тествани карбапенем-резистентни изолати), tigecycline (8 от 15) и gentamicin (4 от 15).

Чувствителността на 346-те изолата ентробактерии, резистентни на цефалоспоринови трета генерация, за периода 2017/2018 г. е показана на фиг. 1.

Устойчивостта към всички тествани цефалоспоринови трета генерация беше между 79 и 100%. Резистентността към amoxicillin/clavulanic acid беше 92%, а към ciprofloxacin и levofloxacin – 64% и 57%, съответно. Нивата на устойчивост към аминогликозиди бяха 40-



Легенда: cefotaxime (CTX), amoxicillin/clavulanic acid (AUG), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), ceftiofur (FOX), meropenem (MERO), imipenem (IMP), piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ), tobramycin (TOB), gentamicin (GEN), amikacin (AMK), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEVO), co-trimoxazole (SXT), chloramphenicol (CHL)

Фиг. 1. Антимикробна устойчивост в % (R+I) при всички 346 изолата, резистентни на цефалоспоринови трета генерация, установена чрез дискодифузионен метод

58%, към trimetoprim/sulfomethoxazole – 55% и към piperacillin/tazobactam – 59%. Петнадесет изолата бяха резистентни на карбапенеми. При определянето на чувствителността бяха открити още 10 *K. pneumoniae* изолата с интермедиерни нива на чувствителността, но с модифицирания Hodge тест и дисковете KPC&MBL&OXA-48 disk kit (Liophilchem, Italy) те не бяха доказани като възможни карбапенемаза продуценти.

Анализът на антимикробната устойчивост, разпределена по вид на бактериалните изолати, показва значително по-високите нива на резистентност при почти всички изследвани групи при *Klebsiella spp.*, особено по отношение на карбапенемите, аминогликозидите и piperacillin/tazobactam (фиг. 2).

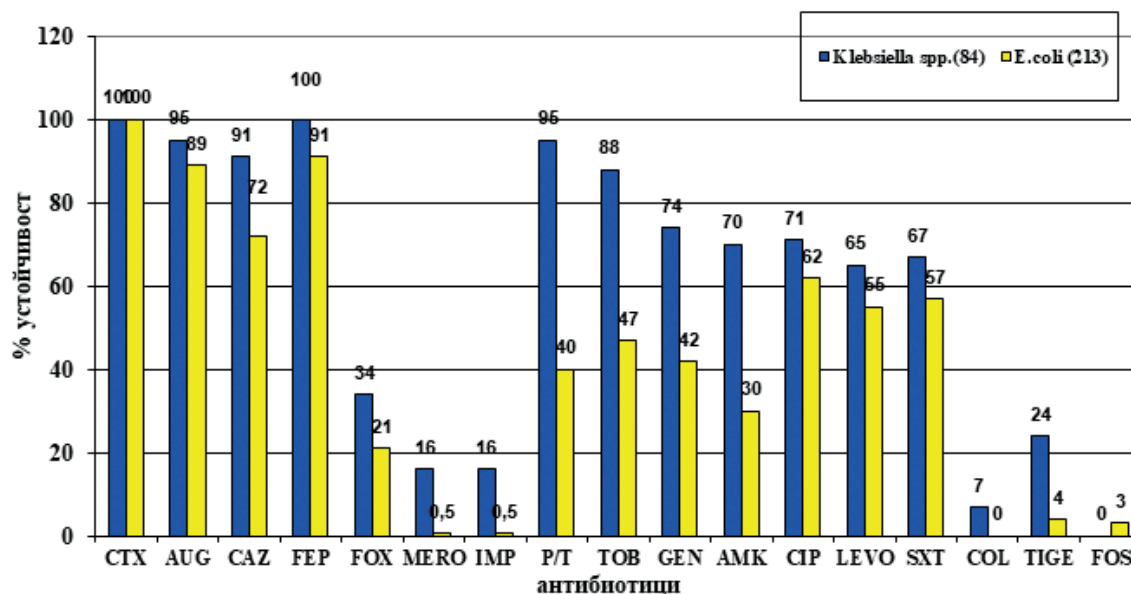
Изолатите *E. coli* бяха с много висока чувствителност към tigecycline (96%), карбапенеми (99.5%), colistin (100%), както и към fosfomycin (97%) и nitrofurantoin (96%).

Устойчивостта на изолатите от хоспитализирани пациенти спрямо изолатите от изслед-

ваните здрави индивиди е представена на фиг. 3. Резистентност към карбапенеми беше установена основно при хоспитализираните пациенти – 10%, докато при здравите индивиди тя беше само 1%.

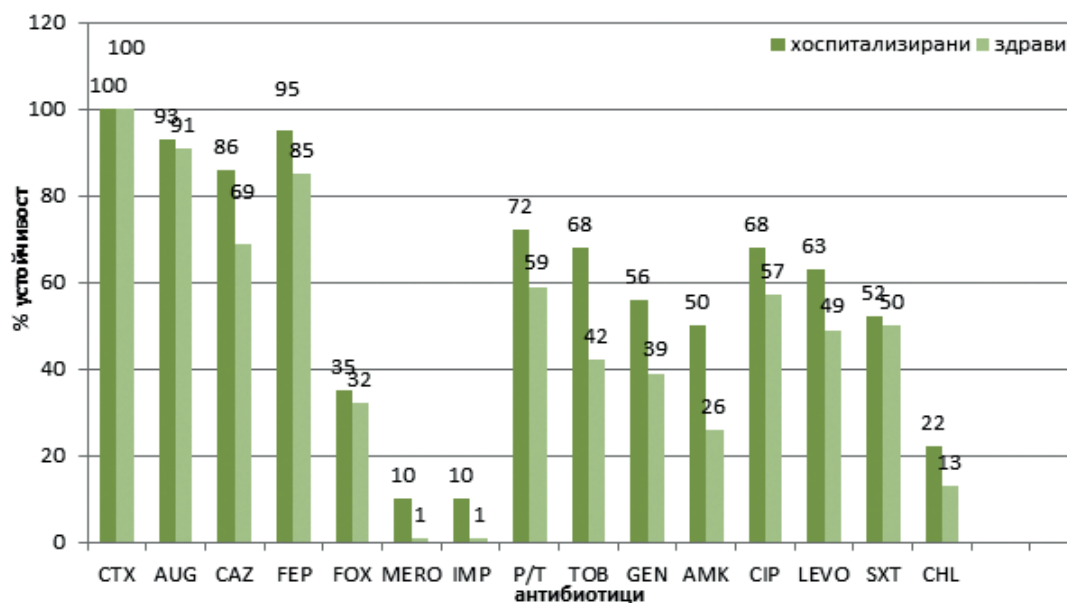
ОБСЪЖДАНЕ

Процентът на установените цефалоспоринови трета генерация резистентни изолати беше сравнително висок – 27% (346 от 1297). Той е сходен с този, установен при подобно проучване в Португалия (1) и е много по-висок от нивата в подобни проучвания в Европа – около 10% (5, 11, 17, 18, 22, 26). Резултатите показват висок риск от разпространение на проблемни изолати в болниците и в обществото и потвърждават факта, че чревният тракт е значим резервоар на ESBL/карбапенемаза продуценти. Увеличаването на цефалоспорин трета генерация резистентните изолати в чревния тракт може да се обясни и с нарастването на общата антибиотична консумация в България и по-специално на тази



Легенда: cefotaxime (CTX), amoxicillin/clavulanic acid (AUG), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), ceftiofur (FOX), meropenem (MERO), imipenem (IMP), piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ), tobramycin (TOB), gentamicin (GEN), amikacin (AMK), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEVO), tigecycline (TIGE), co-trimoxazole (SXT), fosfomycin (FOS), colistin (COL)

Фиг. 2. Антимикробна устойчивост в % (R+I) при изолатите *E. coli* (213) и *K. pneumoniae* (84), резистентни на цефалоспоринови трета генерация



Легенда: cefotaxime (CTX), amoxicillin/clavulanic acid (AUG), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), ceftiofur (FOX), meropenem (MERO), imipenem (IMP), piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ), tobramycin (TOB), gentamicin (GEN), amikacin (AMK), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEVO), co-trimoxazole (SXT), chloramphenicol (CHL)

Фиг. 3. Антимикробна устойчивост в % общо при хоспитализирани/зdravi (206/140), установена чрез дискодифузионен метод

на цефалоспориините (тя е на трето място в Европа) (7). Увеличената употреба на цефалоспориини, предимно трета генерация, се наблюдава не само в болниците, но и в обществото особено след въвеждането на таблетната форма на cefixime (напр. Rancef като търговско наименование) и cefoperazone. Необходимо е внимателно да се прецизира терапията с цефалоспориини трета генерация и хинолони, за да се намали рискът от увеличаване на нивото на тези продуценти.

Чувствителността на 346-те изолата ентробактерии, резистентни на цефалоспориини трета генерация, за периода 2017/2018 г. е показана на фиг. 1. От нея се вижда, че при изследваните щамове устойчивостта към всички тествани цефалоспориини трета генерация е висока, което отговаря на критериите за селекция на изолатите. Резистентността към сефепиме и амоксицилин/клавуланово киселино също беше много висока. Установява се сравнително висока устойчивост към ами-

ногликозиди и към препоръчвания от някои проучвания (23) piperacillin/tazobactam в случаите на инфекции, причинени от ESBL продуценти. Щамове са загубили във висока степен и чувствителността си към trimetoprim/sulphamethoxazole – 55%.

Устойчивостта към ciprofloxacin-64% и levofloxacin-57% е важен показател поради значимостта на флуорохинолоните за терапия на инфекции, причинени от широк спектър микроорганизми, както и наличието на кръстосана резистентност между всички флуорохинолони. Поради анатомичните особености на жените чревните изолати лесно могат да причинят уроинфекции. Хинолоните са на едно от първите места за лечение на неусложнени уроинфекции в обществото. Сравнително високите нива на резистентност към тази група при чревните носители би представлявало терапевтичен проблем. Това налага прецизиране на терапията и задължително установяване на чувствителността на изола-

тите, преди започване на терапията. Високата устойчивост към не-бета-лактамните антибиотици (флуорохинолони, аминогликозиди и co-trimoxazole) се обяснява с факта, че гените за ESBL обикновено са разположени на плазмиди, носещи и други гени за устойчивост, напр. за аминогликозид-модифициращи ензими и *qnr* гени (13). Всеки представител на тези групи може да упражни селективен натиск. Употребата и на флуорохинолони в България е висока – тя е на четвърто място в Европа (7).

От голямо значение е и установената резистентност към карбапенеми – 4% (15/346). Това е групата, която се използва като последно средство на избор при животозастрашаващи инфекции, причинени от ESBL продуценти, и наличието на такъв тип устойчивост е голям проблем за терапията, тези щамове са обичайно резистентни на повечето групи антимикробни средства, с изключение на colistin, tigecycline и евентуално fosfomycin (i.v. приложение). Резистентността към карбапенеми в света се увеличава през последните десетилетия, като основната причина за това са нарастващото разпространение на карбапенемаза-продуциращите ентеробактерии. Чревният тракт е един от важните фактори за това разпространение. Много висок процент карбапенемаза-продуценти (51,3%) се установява при хоспитализирани пациенти в Гърция за периода 2010-2012 г. – с преобладаване на KPC продуцентите – в 57% (19). При двумесечно проучване върху пациенти в португалска болница, се установява, че разпространението на продуцентите на карбапенемаза-резистентни изолати е 3% (1). Извън Европа процентите на чревна колонизация с карбапенемаза продуценти са много по-високи както за болниците, така и за обществото. При проучване на чревното носителство в Мароко са установени 14% карбапенем-резистентни ентеробактерии (10). В Китай се установява 8.5% карбапенем-резистентни ентеробактерии в болниците (15). По-висок процент се установява в Израел за 2011 г. – 12% карбапенем-резистентни ентеробак-

терии (3). В болница в САЩ са установени 18.9% носители на карбапенем-резистентни ентеробактерии (20). Трябва да се има предвид, че често фекалното носителство продължава много дълго време, включително няколко години. Нивата на колонизация с ESBL и карбапенемаза-продуценти дава представа за разпространението на тези ензими. При всяко постъпване в болница на такива хора може да започне разпространението на вътреболнична инфекция (29).

Изолираните от чревния тракт карбапенем-резистентни щамове бяха предимно *K. pneumoniae* ($n = 14$) и само един беше *E. coli*. Анализът на чувствителността показва много високата устойчивост на карбапенем-резистентните изолати към всички тествани антимикробни средства, като възможна алтернатива за лечение бяха само colistin, tigecycline и gentamicin. Изолатът *E. coli* беше чувствителен на fosfomycin. Много важен факт е, че един от изолатите *K. pneumoniae* беше резистентен на всички тествани антимикробни средства, което не оставя никаква алтернатива при лечение. Всички карбапенем-резистентни изолати, без един, бяха от хоспитализирани болни, което показва значимостта на чревния тракт за разпространение на тези проблемни микроорганизми в болниците.

Анализът на чувствителността по бактериален вид демонстрира високата чувствителност на изолатите *E. coli* към fosfomycin и nitrofurantoin и възможността тези средства да се използват за лечение на неусложнени уроинфекции. Възможно е при неусложнени уроинфекции, причинени от ESBL/карбапенемаза-продуциращи ентеробактерии (особено *E. coli*), да се прилага fosfomycin и да се избягва употребата на флуорохинолони като първа линия на терапия.

При предишно проучване от 2014 г. бяха установени нивата на устойчивост на клинично значими изолати *K. pneumoniae* ($n = 108$) и *E. coli* ($n = 124$), колекционирани от седем медицински центъра (София, Варна, Плевен, Пловдив и Стара Загора) (16). Сравнението на чувствителността на чревните изолати и

на клинично значимите изолати *E. coli* показва увеличени нива на устойчивост за амикасин и комбинациите с бета-лактамазни инхибитори при фекалните изолати, докато при клиничните увеличените нива бяха при флуорохинолоните, tobramycin и гентамицин. Интерес представлява фактът, че нивата на устойчивост на чревните изолати *Klebsiella spp.* се доближават до нивата на клиничните изолати от 2014 г., което потвърждава факта, че чревният тракт е важен резервоар за ESBL/карбапенемаза продуценти.

Анализът на антибиотичната чувствителност според произхода на материалите демонстрира по-висока устойчивост при изолатите от хоспитализирани пациенти спрямо изолатите от изследваните здрави индивиди (фиг. 3). Сериозен проблем представлява намаляната чувствителност към карбапеними, установена основно при хоспитализираните пациенти – 10%, докато при здравите индивиди тя беше само 1%. По-високите нива на резистентност при хоспитализираните пациенти вероятно се обуславят от разпространението на клонални изолати в болниците на фона на селективния антибиотичен натиск. Спазването на мерките за контрол на инфекциите е съществено за предотвратяване на разпространението на тези проблемни микроорганизми. Проблем представлява и фактът, че колонизацията на чревния тракт се задържа много дълго време, дори и над 1 година (29), тоест след изписване от болницата пациентите стават източници на резистентни ентеробактерии, напр. в семейството (12).

В литературата се предлагат много схеми за ерадикация на колонизацията с ESBL/карбапенемаза продуценти – използването на нерезорбиращи антибиотици като аминогли-

козиди и colistin показват добри краткосрочни резултати, но повечето хора остават носители в края на първата година (24). Резултатите са противоречиви, като най-добрият начин за справяне с проблема е фекалната трансплантация, и то повторена няколко пъти (8, 25). Това е сравнително сложен метод и затова от основно значение е недопускането на разпространение на резистентни щамове и правилната антибиотична употреба (24).

ИЗВОДИ

Беше установен висок процент на чревно носителство на цефалоспорин трета генерация резистентни изолати (27%), включително и на карбапенем-резистентни изолати. Те бяха с висока резистентност към всички групи антибиотици. По-висока устойчивост се установи за изолатите *Klebsiella spp.* и тези от хоспитализирани болни, като един от тях беше резистентен на всички антибиотици. *E. coli* показва добра чувствителност към fosfomycin и nitrofurantoin. Данните показват необходимостта от стриктни мерки за контрол на инфекциите, за прецизиране на антибиотичната терапия, задължително установяване на чувствителността на изолатите преди започването ѝ.

Проучването е финансирано частично от СМН, МУ – София, договор № Д-129/2019 г., конкурс "Млад изследовател – 2019".

Изказваме специални благодарности за предоставените щамове на: проф. д-р Т. Стоева, д-р Д. Димитрова, проф. д-р М. Мурджева, д-р А. Петрова, проф. д-р М. Средкова, доц. д-р Ц. Велинов, д-р Ю. Мартева-Проевска, д-р Д. Иванова, проф. д-р М. Лесева, доц. д-р С. Попова, д-р Д. Атанасова, проф. д-р Р. Гергова, д-р А. Мухтарова.

Библиография

1. Aires-de-Sousa M, Lopes E, Gonçalves ML et al. Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at admission in a Portuguese hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Dec 24. doi: 10.1007/s10096-019-03798-3.
2. Akova M, Daikos GL, Tzouveleakis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;18(5):439-48.

3. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2011;32(9):845–53.
4. Brolund A, Sandegren L. Characterization of ESBL disseminating plasmids. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(1):18–25. doi:10.3109/23744235.2015.1062536
5. Díaz-Agero Pérez C, López-Fresneña N, Rincon Carlavilla AL et al. Local prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae intestinal carriers at admission and co-expression of ESBL and OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*: a prevalence survey in a Spanish University Hospital. *BMJ Open*. 2019 Mar 1;9(3):e024879. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024879.
6. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Surveillance report. 2018. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2018.pdf>
7. ECDC. Antimicrobial consumption in Europe. 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>.
8. Catho G, Huttner B. Strategies for the eradication of extended-spectrum beta-lactamase or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae intestinal carriage, *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2019;Aug;17(8):557–569.
9. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2015;17:11–21.
10. Girlich D, Bouihat N, Poirel L et al. High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):350–4. doi: 10.1111/1469-0691.12325.
11. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M et al. DZIF-ATHOS Study Group. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2957–63. doi: 10.1093/jac/dkw216. Epub 2016 Jun 17.
12. Hilty, M., Betsch, B.Y., Bogli-Stubler, K et al. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin. Infect. Dis*. 2012;55, 967–975.
13. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5):10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013.
14. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M et al. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):310–8. doi: 10.1093/cid/ciw283. Epub 2016 May 3. Review. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):851.
15. Liu Q, Liu L, Li Y et al. Fecal Carriage and Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Among Hospitalized Patients in a University Hospital. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3935–3942.
16. Markovska R, Keuleyan E, Stankova P et al. Antimicrobial susceptibility of clinically significant isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* resistant to cephalosporins third generation collected from patients in Bulgarian hospitals.
17. Otter JA, Natale A, Batra R et al. Individual- and community-level risk factors for ESBL Enterobacteriaceae colonization identified by universal admission screening in London. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Oct;25(10):1259–1265. doi:10.1016/j.cmi.2019.02.026.
18. Platteel TN, Leverstein-van Hall MA, Cohen Stuart JW et al. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Feb;21(2):141–6. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.014.
19. Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A et al. A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol*. 2013 Sep;51(9):2986–90. doi: 10.1128/JCM.00901-13.
20. Prasad N, Labaze G, Kopacz J et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Clostridium difficile* among residents of a long-term care facility in New York City. *Am J Infect Control*. 2016 May 1;44(5):525–32.
21. Prevel R, Boyer A, M'Zali F et al, Gruson D. Is systematic fecal carriage screening of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae still useful in intensive care unit: a systematic review. *Crit Care*. 2019 May 14;23(1):170. doi: 10.1186/s13054-019-2460-3.
22. Schoevaerdts D, Verroken A, Huang TD et al. Multidrug-resistant bacteria colonization amongst patients newly admitted to a geriatric unit: a prospective cohort study. *J Infect*. 2012 Aug;65(2):109–18. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.004.
23. Sharara S, Amoah J, Pana Z et al. Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms?, *Clinical Infectious Diseases*, ciz1205, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1205>.
24. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multi-drug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S165–93.
25. Singh R, de Groot PF, Geerlings SE et al. Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a proof of principle study. *BMC Res Notes*. 2018 Mar 22;11(1):190.
26. Strömdahl H, Tham J, Melander E, et al. Eur Prevalence of faecal ESBL carriage in the community and in a hospital setting in a county of Southern Sweden *J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Oct;30(10):1159–62.



27. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2013;34(8):809–17.
28. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *The Journal of hospital infection*. 2010;74(4):344–9.
29. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremon A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):744-58.

Адрес за кореспонденция

*Румяна Донкова Марковска
Катедра по медицинска микробиология
Медицински факултет
Медицински университет
ул. "Г. Софийски" 1
1431 София
тел: +3592 9152 523*

Address for correspondence:

*Rumyana Donkova Markovska
Department of Medical Microbiology
Medical Faculty
Medical University
1 G. Sofyiski Str.
1431 Sofia
tel. +3592 9152 523*

ИНТЕРЕСЕН СЛУЧАЙ НА ТУМОР, ЗАСЯГАЩ ЕДНОВРЕМЕННО ПАРОТИДНА И СУБМАНДИБУЛАРНА ЖЛЕЗА

Р. Цолов¹, Г. Йорданов², М. Христамян-Цилев³

¹Катедра „Лицево-челюстна хирургия“, УМБАЛ „Свети Георги“, МУ – Пловдив

²Катедра „Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия“,
Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив,

³Катедра „Епидемиология и медицина на бедствените ситуации“,
Факултет по обществено здраве, МУ – Пловдив

Резюме. Туморът на Warthin е втората най-често срещана доброкачествена неоплазма на паротидна жлеза. Повечето случаи са представени от една локализация, докато само малък процент от пациентите имат двустранни лезии или едностранна мултифокална схема. Туморът на Уортин е с добра прогноза поради ниската честота на рецидивите след хирургично лечение. Целта на статията е да се представи интересен случай на тумор, засягащ едновременно паротидна и субмандибуларна жлеза при жена на 56-годишна възраст, при която е приложена оперативната интервенция с тотална партидектомия и екстирпация на дясната подчелюстна жлеза, която също е засегната от туморната формация.

Ключови думи: тумор на Warthin, неоплазма на главните слюнчени жлези, мултифокални лезии, паротидна доброкачествена неоплазма

AN INTERESTING CASE OF A TUMOR AFFECTING SIMULTANEOUSLY PAROTID AND SUBMANDIBULAR GLAND

R. Tsolov¹, G. Yordanov², M. Hristamyan-Cilev³

¹Clinic of Maxillofacial Surgery, "St. George", University Hospital – Plovdiv

²Department of Allergology, Physiotherapy and Clinical radiology, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Plovdiv

³Department of Epidemiology and Disaster Medicine, Faculty of Public Health,
Medical University – Plovdiv

Abstract. The Warthin tumor is the second most common benign neoplasm of the parotid gland. Most cases are presented by a single localization, while only a small percentage of patients have bilateral lesions or a single-sided multifocal scheme. Warthin's tumor usually has a good prognosis because of the low incidence of recurrence after surgery. The purpose of this article is to present an interesting case of a tumor affecting both the parotid and submandibular glands in a 56 y.o. female patient, who underwent total parotidectomy and extirpation of the right submandibular gland, which is also affected by the tumor.

Key words: Warthin tumor, major salivary gland neoplasm, multifocal lesions, parotid benign neoplasm

ВЪВЕДЕНИЕ

Туморът на Warthin е едно от най-често срещаните доброкачествени неопластични заболявания на главните слюнчени жлези, второ по честота след плеоморфния аденом (1). Хистологичните му особености са довели до разработването на няколко класификации (2).

Най-използваната номенклатура е класификацията на епонимите, която се отнася до патолога, допринесъл за характеризиране на това хистологично образувание. Този вид лезия се среща по-често сред възрастните хора и има тясна зависимост с тютюнопушенето (3). В миналото е засягала предимно мъже, но последните проучвания показват силен ръст сред женския пол, вероятно поради нарастващото разпространение на навиците за пушене сред жени (4, 5, 6). Туморите са бавнорастящи и не причиняват никакви симптоми. Лезиите имат гладка текстура и са заобиколени от капсула. Лезиите, които имат псевдоподия, най-вероятно се появяват след операция. Повечето повърхностни лезии могат да бъдат отстранени с енуклеация.

Туморът се характеризира с маса, която е локализирана в долния полюс на паротидната жлеза. Туморът на Warthin е хистологично доброкачествен и злокачествената лезия се среща много рядко. Оперативното премахване често е необходимост поради тенденцията масата да расте до постигането на значителни размери. Целта на тази статия е да

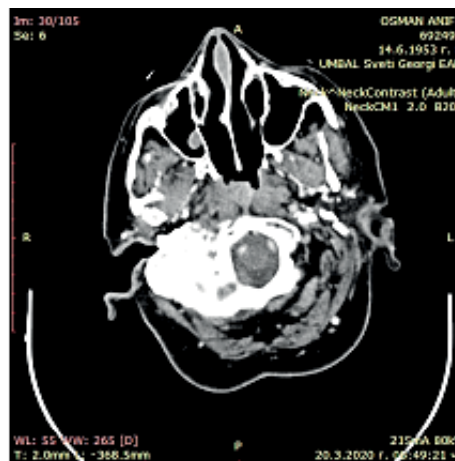
даде описание на един особен и рядко срещан клиничен случай поради двустранните, мултифокални особености на лезиите.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Представяме случай на жена на 56 години, която постъпва за лечение в Клиниката по лицево-челюстна хирургия с формация в дясна паротидна област. Образуванието е нараснало значително през последните две седмици преди постъпването на пациентката за лечение. При направения преглед се установи оскъдно изтичане на слюнка от дясната паротидна жлеза, както и от дясната субмандибуларна жлеза. На пациентката е направена компютърна томография на шията и главата, на която се установи овоидна хиперваскуларна лезия в областта на опашката на дясната паротидна жлеза. Лезията е с резки очертания и с 4,3 см трансверзален, 4,8 см предно-заден и 4,4 см краниокаудален размер. Тя е с хетероденсна плътност 20-40 Х.Е. в нативната фаза и показва разнородно контрастно усилване, което е по-интензивно в артериалната фаза. Зоните с по-ниска плътност се дължат на евентуален разпад. Медиално формацията е в интимен контакт с дясна субмандибуларна жлеза. Не се откриват метастази. Последвалата оперативната интервенция включва тотална паротидектомия, както и екстирпация на дясната подчелюстна жлеза, която също е засегната от туморната формация.



Фиг. 1. Снимка на формацията при постъпване



Фиг. 2. Скенер



Фиг. 3. Отстраненият тумор



Фиг. 4. Шев на оперативната рана

Хистологичното изследване потвърди предоперативната диагноза на формацията – тумор на Warthin.

ОБСЪЖДАНЕ

Туморът на Warthin е доброкачествена неоплазма на основните слюнчени жлези. Той е описан за първи път от Хилдебранд през 1895 г. Авторът, който допринася за описанието на тази лезия и чието име тя носи, е патологът Aldred Scott Warthin (9, 10). Туморите на слюнчените жлези представляват 3% от всички тумори на главата и шията, с предразположение към паротидната жлеза (11). Плеоморфният аденом е най-често срещаната доброкачествена неоплазма, 70% от всички паротидни маси, докато туморът на Warthin е втората по честота лезия, представляваща почти 6-10% от всички тумори на слюнчените жлези (1, 2).

Съществува силна връзка между честотата на двустранните лезии и количеството прием на никотин (5). През последните десетилетия честотата определено е по-висока при мъжкия пол, въпреки че последните проучвания потвърждават и разпространението сред женския пол. Съотношението М:Ж от 10:1 намалява почти до изравняване. Разпространението на навика за тютюнопушене сред жените може да обясни тази релевантна промяна в честотата според пола (1, 4). Почти

винаги лезията се намира в повърхностната паротидна жлеза, с предразположение към долния лоб (опашка), само при 10% от пациентите се намира в дълбокия лоб.

При някои случаи възникват в перипаротидните лимфни възли (7). Туморът на Warthin е мултифокален в 12% от случаите, докато двустранната лезия се среща само при 6% от пациентите (8). Този тумор обикновено се представя като бавнорастяща маса със среден размер 4 см, но нелекуваните стари лезии могат да достигнат диаметър 10 или повече см (9). Клинично се проявява като ограничена овална маса, често близо до ъгъла на мандибулата. Обикновено е безсимптомна, въпреки че в редки случаи пациентите чувстват дискомфорт, оталгия или глухота. Една от по-разпространените теории приписва на ембриогенезата произхода на това заболяване. Решаващото събитие е захващането на слюнчените дуктални клетки в ембрионалните лимфоцитни тъкани. Предшественик на клетките на слюнчените жлези, извлечен от епитела на лигавицата на устната лигавица, би контактувал с паротидни лимфни възли, които по-късно биха могли да проникнат в паротиден паренхим, за да образуват интрапаротидни лимфни възли, като този процес се отнася до късното капсулиране на жлезата. Тази хипотеза поставя тумора на Warthin близо до страничните кисти на маточната шийка, макар да произхожда от хетеро-

топно включване на сливична тъкан в шийните лимфни възли. Най-големите части от лимфните възли, включени в паротидната жлеза, са разположени в повърхностния заден дял, което обяснява почти изключителната локализация на туморната маса. Тези теории не обясняват възможността за локализиране на тумора в долната част на шията или медиастинума, но Йънг и Скотфийлд предлагат дефектно затваряне на синусите на Ним като възможен начин клетките на слюнчените жлези да достигнат до каудални области на шията. И в двете теории лимфоцитният компонент се разглежда не от първична клетъчна пролиферация, а като реактивни и ограничаващи растежа явления срещу пролиферацията на епителни клетки в конкуренция на лимфоидна тъкан. Диагностичната хипотеза може да бъде направена, като се имат предвид характеристиките на клиничните и образните изследвания, но окончателната диагноза в крайна сметка се основава на хистопатологични характеристики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туморът е една от главните неоплазми на слюнчените жлези и е втори по честота. Шансът да се справим със случаи на мултифокалност или двустранност със сигурност не е

често срещано явление. Аспектът, който беше най-повлиян от особеностите на нашия случай, е терапевтичният подход. Доказаният неопластичен характер на това образуване и тенденцията на хирургичната практика да избягва прекомерната инвазивност доведоха до предложения за повечето пациенти повърхностен хирургичен подход и за избрани случаи лечение изключително чрез енуклеация. Случаите, в които обработихме демонстрираната тенденция на тези лезии да имат множество локализации, ни накараха да се наклоним към по-радикална намеса. В подкрепа на това можем да опишем някои оправдателни елементи и два от тях са особено уместни. Първият е възможността за рецидив поради частичната радикалност на повърхностното изрязване. Втората, строго свързана с първата, е възможността за злокачествено израждане, което може да бъде по-голямо в случаите, които показват от самото начало множество функции на локализация.

Благодарности

Статията се публикува с подкрепата на Министерството на образованието и науката на Република България (Национална програма „Млади учени и пост-докторанти“).

Библиография

1. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors: a review of 2410 cases with particular reference to histologic types, site, age and sex distribution. J Pathol. 1985;146:51-8.
2. Silva SJ, Morais S, Aguiar ASF et al. Clinic-epidemiologic study of 183 cases of salivary gland tumors, based on WHO's Classification 1991. Rev Bras Otorinolaringol. 1998; 64:387-94.
3. Teymoortash A, Krasnewicz Y, Werner JA. Clinical features of cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland: a retrospective comparative study of 96 cases. Oral Oncol. 2006;42:569-573.
4. Ellis GL, Auclair PL. Warthin's tumor (papillary cystadenoma lymphomatosum). In: Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Salivary Glands. 3rd series, fascicle Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1996:68-79.
5. Klusmann JP, Wittekindt C, Preuss SF et al. High risk for bilateral warthin tumour in heavy smokers-review of 185 cases. Acta Otolaryngol. 2006;126(11):1213-1217.
6. Yoo G, Eisele D, Askin F et al. Warthin's tumor: a 40-year experience at the Johns Hopkins Hospital. Laryngoscope. 1994;104:799-803.
7. Lamelas J, Terry JH Jr, Alfonso AE. Warthin's tumor: multicentricity and increasing incidence in women. Am J Surg. 1987;154:347-51.
8. Monk JS, Church JS. Warthin's tumor: a high incidence and no sex predominance in central Pennsylvania. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992; 118(5):477-478.
9. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, et al. Warthin's tumor: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. Oral Oncol. 2002;38(1):35-40.
10. White RR, Arm RN, Randall P. A large Warthin's tumor of the parotid: case report. Plast Reconstr Surg. 1978;61(3):452-454.

Адрес за кореспонденция

Д-р Р. Цолов
e-mail: dr.rosentsolov@abv.bg

Address for correspondence:

R. Tsolov, MD
e-mail: dr.rosentsolov@abv.bg

СЛУЧАЙ НА РЕЦИДИВ НА КАРЦИНОМ НА ДОЛНАТА УСТНА

Р. Цолов¹, Г. Йорданов², М. Христамян-Цилев³

¹Катедра „Лицево-челюстна хирургия“, УМБАЛ „Свети Георги“, МУ – Пловдив

²Катедра „Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия“, Факултет по дентална медицина, МУ – Пловдив,

³Катедра „Епидемиология и медицина на бедствените ситуации“, Факултет по обществено здраве, МУ – Пловдив

Резюме. Най-често срещаният тумор, свързан с устните, е плоскоклетъчният карцином, като долната устна е по-често засегната от горната. Основните рискови фактори, влияещи върху прогнозата, включват размер на тумора, хистопатологичен тип и степен, перинеурална инвазия, регионални метастази в лимфните възли и локални рецидиви. Представяме случай на рецидив на карцином на долна устна при 73-годишен пациент от мъжки пол. Статията цели да представи управлението на карцинома на устните и реконструкцията в качеството му на хирургично предизвикателство.

Ключови думи: долна устна, туморната формация, карцином на устните, реконструкция на долната устна

A CASE OF RECURRENCE OF CARCINOMA OF THE LOWER LIP

R. Tsolov¹, G. Yordanov², M. Hristamyan-Cilev³

¹Clinic of Maxillofacial Surgery, "Sv. George", University Hospital – Plovdiv

²Department of Allergology, Physiotherapy and Clinical radiology, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

³Department of Epidemiology and Disaster Medicine, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Abstract. The most common tumor associated with the lips is squamous cell carcinoma, with the lower lip being more commonly affected than the upper. Major risk factors affecting prognosis include tumor size, histopathological type and extent, perineural invasion, regional lymph node metastases, and local recurrences. In this report, we present a case of recurrent lower lip carcinoma in a 73-year-old male patient. The article aims to present the management of lip cancer and reconstruction as a surgical challenge.

Key words: lower lip, tumor formation, carcinoma of the lip, reconstruction of the lower lip

ВЪВЕДЕНИЕ

Плоскоклетъчният карцином (SCC) представлява 90% от всички злокачествени тумори на устната кухина. SCC най-често засяга устните след кожата в областта на главата и шията. Честотата се увеличава с възрастта, достигайки своя връх през седмото и осмото

десетилетие. Долната устна се засяга много по-често (от 80% до 95%), отколкото горната устна (от 2% до 12%) или комисурна (от 1% до 15%). Туморите на устната са сравнително чести лезии и не се признават адекватно като потенциално фатални. SCC е истински инвазивен карцином на повърхностния епи-

дермидис. Засяга пациенти над 50-годишна възраст със светла кожа, руса коса и сини очи (1, 2). Приносните фактори включват увреждане на лимфите, радиация, хронични рани, вирус на папилома при човека, химически канцерогени, имуносупресия, възпалителни разстройства и генетични синдроми. SCC може да възникне при предразположени пациенти или от предшестващи лезии (3, 4). Добре контролираното хирургично изрязване на първичната SCC постига 5-годишна степен на втвърдяване 92% с обща честота на рецидиви 8% (5, 6). Няколко фактора могат да повлияят за погрешна диагноза: ниска честота на метастази в лимфните възли, бавна дифузия, дълбока метастаза, фиксиране на метастазите в лимфните възли до мандибуларния периостит и предишна лъчетерапия. Няколко фактора са пряко свързани със засягане на лимфните възли, включително размерът и диференциацията на тумора. Съобщава се, че честотата на инвазията на Orbicularis oris е 18.3% (4-8).

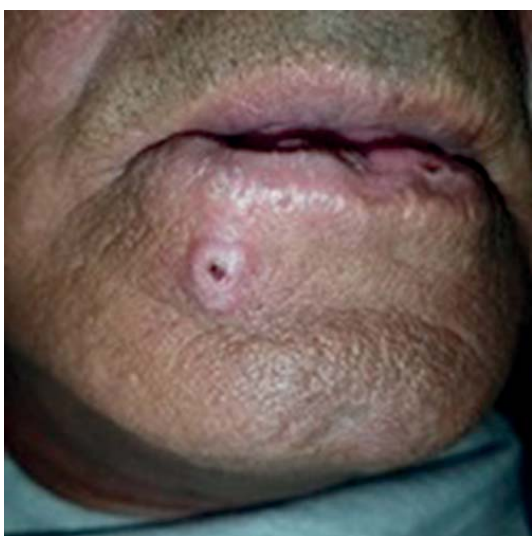
ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се за пациент от мъжки пол на 73 години, който постъпва за лечение в Клиниката

за лицево-челюстна хирургия с формация на долната устна. През 2017 година пациентът е лекуван в онкологичен център, където оперативно му е отстранен карцином на долната устна със същата локализация. Хистологичният резултат е показал спиноцелуларен карцином.

Две години след операцията се появява отново образуване на долната устна със същата локализация. След повторната поява на образуването, на пациента е назначено лечение с лъчетерапия. Терапията включва: Х-лъчи на линеен ускорител и радиотерапия с електрони в областта на туморната формация на долната устна. Реализирана е доза 4600Д G за лимфните възли и сумарно 4800Д G за формацията на долната устна. Шест месеца след края на лъчетерапията пациентът постъпва в Клиниката по лицево-челюстна хирургия за лечение.

На пациента е направена компютърна томография на глава и шия с контраст. Томографията показва язвен дефект с размери 8,8 на 6,4 мм централно вдясно в областта на долната устна, с проминиране в околните тъкани на 2,3 мм. Находката ангажира в цяла дебелина устната и почти достига средната



Фиг. 1. Карциномът екстраорално



Фиг. 2. Карциномът интраорално

линия. Не се визуализират метапромени по костите. Не са установени други мекотъканни находки в цервикалната област.

Окончателната диагноза е, че се касае за язвено-инфилтративна форма на карцином на

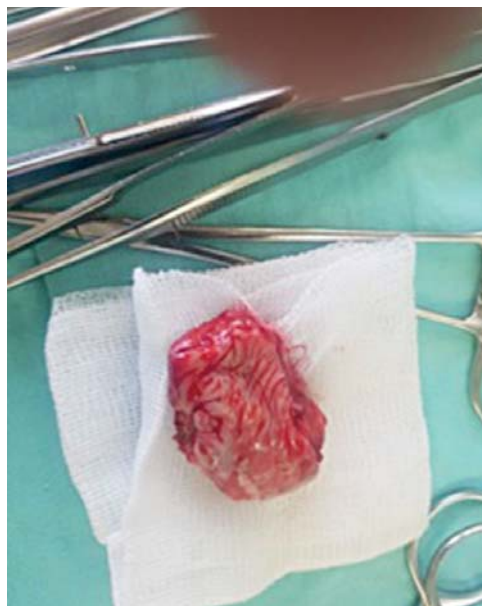
долната устна. Последвалата оперативна интервенция включва цялостно отстраняване на долната устна и последвала пластика с тъкани по съседство, като е приложена методика със запазване на артерия лабиалис супериор.



Фиг. 3. Скенер



Фиг. 4. Цялостно ексцизирана долна устна



Фиг. 5. Отстраненият карцином



Фиг. 6. Запазена лабиална артерия



Фиг. 7. Шев на раната

ОБСЪЖДАНЕ

Пациентите, страдащи от T1 и T2 тумори, претърпяват ексцизия и незабавна реконструкция, а пациентите, страдащи от T3-T4 тумори, претърпяват предоперативна инцизионна биопсия на първичната лезия. Хирургичното лечение може да се състои от 1-сантиметрова резекция на здрава тъкан. Хирургичните граници се проверяват интраоперативно, като се използват замразени участъци за T3-T4 тумори, но никога не са проверявани в случаи с по-малки лезии. Профилактичната селективна дисекция на шията е препоръчителна за пациенти, страдащи от T3 и T4 SCC на долната устна.

Ретроспективен преглед на диаграмата беше направен в Катедрата по лицева хирургия на Maxillo на Университета във Флоренция между януари 2000 г. и декември 2008 г. Клиничните записи на пациенти, страдащи от метастазирана SCC на долната устна, както и сертификатите за аутопсия и смърт бяха прегледани, за да се идентифицира причината за смъртта (12). През осемте години са извършени 56 дисекции на лимфни възли на шията след метастазирани SCC на долната устна. Възрастта на пациентите варира от 45 до 87 години, а средната възраст

е 65,9 години. Пациентите са 91% мъже и 9% жени. Мъжете са до 13 пъти по-склонни да развият ракови заболявания на устните (10). Долната устна е 12 пъти по-вероятно да бъде засегната поради по-голямото излагане на слънчева светлина. Като се има предвид високата им видимост, по-голямата част от лезиите са лесно откриваеми и лечими при ранна фаза. Рецидивите варират от 5 до 35%, а смъртността, свързана с голям или повтарящ се рак на кожата, достига 15% при някои изследвания (11). В случаите на локално засягане на лимфни възли смъртността от пет години е приблизително 50% (3, 5, 7). При повтаряне процентът варира в зависимост от размера, местоположението, предишното лечение и хистологията. Контролът на тумора при пациенти с цервикални метастази е значително затруднен. Общата успеваемост на лечение при пациентите с метастази е по-ниска (1-3). Честотата на тумора на устните и метастазите в шийните лимфни възли варират от 5 до 20%, а метастазите от ниво I са най-честите (4). Рискът от метастатично разпространение е по-голям при лезии, по-големи от 2 cm или по-дълбоки от 4 mm, или при такива, които имат рецидиви, костна инвазия и периневрално засягане. За пациенти без клинично очевидни възли е разумно 3-месечно внимателно наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургичното управление на пациенти, страдащи от T1-T2 N0 SCC на долната устна, остава въпрос на дискусия. Авторите предпочитат краткосрочно тримесечно проследяване (клиничен преглед, свързан с двустранна цервикална ултрасонография) за ранно откриване на метастази в лимфните възли, за да се предотврати капсулно счупване и периремална адхезия.

Благодарности

Статията се публикува с подкрепата на Министерството на образованието и науката на Република България (Национална програма „Млади учени и постдокторанти“).

Библиография

1. Takeda A, Akimoto M, Nemoto M, et al. Preoperative risk factors of lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. J Plast Surg Hand Surg 2013;47:204-8.
2. Dediol E, Luksic I, Virag M. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip. Coll Antropol 2008;32 Suppl 2:199-202.
3. Morselli P, Masciotra L, Pinto V, et al. Clinical parameters in T1N0M0 lower lip squamous cell carcinoma. J Craniofac Surg 2007;18:1079-82.
4. Gooris PJ, Vermey A, De Visscher JG et al. Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip. Head Neck 2002;24:678-83.
5. Vukadinovic M, Jezdic Z, Petrovic M, et al. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:675-9.
6. Kornevs E, Skagers A, Tars J. 5 year experience with lower lip cancer. Stomatologija 2005;7:95-8.
7. Dunne AA, Budach VG, Wagner W, Werner JA. Management of N0 neck in head and neck cancer: current controversies. Onkologie 2004; 27:363-7.
8. Bucur A, Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. J Craniomaxillofac Surg 2004; 32:16-8.
9. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. Oral Oncol 2004;40:92-8.
10. Kutluhan A, Kiris M, Kaya Z, et al. Squamous cell carcinoma of the lower lip and supra-omohyoid neck dissection. Acta Chir Belg 2003;103:304-8.
11. Bilkay U, Kerem H, Ozek C, et al. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. Ann Plast Surg 2003;50:43-50.
12. Department of Maxillo-Facial Surgery, CTOAOU, University of Florence, Florence, Arch Craniofac Surg 2017;18(2), 105-111 <https://doi.org/10.7181/acfs.2017.18.2.105>.

Адрес за кореспонденция

Д-р Р. Цолов

e-mail: dr.rosentsolov@abv.bg

Address for correspondence:

R. Tsolov, MD

e-mail: dr.rosentsolov@abv.bg

СИСТЕМНА АМИЛОИДОЗА В РЕЗУЛТАТ НА ПРОТЕИНА ХАМЕЛЕОН. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Б. Богов¹, Р. Филев¹, М. Любомирова¹, А. Илиев¹, Т. Тодоров²

¹Клиника по нефрология, КВБ, МУ – София

²Катедра по патологична анатомия, МУ – София

Резюме. Пациентка на 53 години с първична амилоидоза и рестриктивна кардиомиопатия. От шест години с прояви на мускулна слабост, ставни и костни болки, периорбитални подкожни кръвоизливи, були по долните клепачи, макroglossia, постепенно уплътняване на кожата в раменната област, тялото и бедрата. Подкожни кръвоизливи има и по други части на тялото. При проведена имунофиксация на урина и серум е установено наличие на тип λ -леки вериги и на IgA. Няколко месеца преди постъпването в Клиниката е проведена уретеролитотомия вдясно. По време на проследяването е със стабилна бъбречна функция и без сигнификантна протеинурия, без хипопротеинемия, но с постоянни плеврални изливи, перикарден излив и постоянни отоци по долните крайници. Започнато специфично лечение след оценка на пациентката.

Ключови думи: първична амилоидоза, рестриктивна кардиомиопатия, мелфалан

SYSTEMIC AMYLOIDOSIS AS A RESULT OF THE CHAMELEON PROTEIN. CLINICAL CASE

B. Bogov¹, R. Filev¹, M. Lyubomirova¹, A. Iliev¹, T. Todorov²

¹Clinic of Nephrology, Department of Internal Diseases, MU – Sofia

²Department of Pathology, MU – Sofia

Abstract. A 53-year-old female patient with primary amyloidosis and restrictive cardiomyopathy. For six years the patient has muscle weakness, joint and bone pain, periorbital subcutaneous hemorrhages, bullae on the lower eyelids, macroglossia, gradual thickening of the skin in the shoulder area, body and thighs. Also, there are subcutaneous hemorrhages in other parts of the body. The patient underwent immunofixation of urine and serum and the presence of λ -light chain type and the presence of IgA. A few months before admission to the clinic, a right ureterolithotomy was performed. During follow-up, he had stable renal function and no significant proteinuria, no hypoproteinemia, but persistent pleural effusions, pericardial effusion, and persistent edema of the lower extremities. Specific treatment started after evaluation of the patient.

Key words: primary amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, melphalan

ВЪВЕДЕНИЕ

Системната AL амилоидоза, наричана още първична амилоидоза, е заболяване, което възниква в резултат от натрупване на имуноглобулинови леки вериги, което води до промяна в протеиновите структури. Тези структури са наречени амилоиди. В резултат на това се акумулират неразтворими полимерни протеинови фибрили в екстрацелуларното прос-

транство на различни тъкани и органи, което води до органна дисфункция и дори смърт. Към днешна дата има установени поне 21 различни протеинови прекурсора, които са разпознати като причинители на различни амилоидози (1). Същността на амилоидозата се крие в способността на тези протеини да придобият повече от една конформация и повече от една функция, което е спечелило

названието „хамелеоновите протеини“ според някои изследователи (2).

Това заболяване засяга около 8-9 човека на 1 000 000 на година, като точната бройка варира според различните автори, но тази честота е останала сравнително стабилна през последните десетилетия. Чисто статистически 2/3 от общия брой заболяли са мъже и само 1% са на възраст под 40 години (3). Най-често засегнатите органи от системна амилоидоза са бъбреците, сърцето и черния дроб (4), а най-разпространените изяви на заболяването са масивна протеинурия, хипоалбуминемия, дислипидемия, отоци, до аназарка, азотемия, макроглия, хепатоспленомегалия, като повечето клинични изяви и клинични резултати са неспецифични. За диагнозата „амилоидоза“ подозренията идват при пациенти с поне една от следните четири прояви: нефрозен синдром със или без бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност в резултат на рестриктивна кардиомиопатия, хепатомегалия или периферна невропатия (5). При наличие на поне една от изброените клинични прояви извършването на имунофiksация на серум и урина, както и последваща биопсия на подкожна мастна тъкан е наложително. Обикновено, когато резултатите от двете диагностични изследвания са положителни, провеждането на пункционна бъбречна биопсия не е необходимо.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентка на 53-годишна възраст, постъпва за първи път в Клиниката преди шест години, с оплаквания от мускулна слабост, ставни и мускулни болки, периорбитални подкожни хематоми (снимка 1), образуване на були по долните клепачи, макроглия, уплътняване на кожата по тялото, бедрата и гърдите (снимка 2 и 3), промяна в цвета на ирисите и силно изразени отоци по подбедриците. Подкожни хематоми се откриват и по други части на тялото (снимки 4, 5). Наблюдават се и дистрофични промени по ноктите на крайниците (снимка 6). При хоспитализацията ѝ в клиниката е проведена имуноелектрофореза на серум и урина и са установени леки вериги тип λ и преципитати от IgA в серума. От проведената електромиография е доказан двустранно синдром на карпалния тунел.

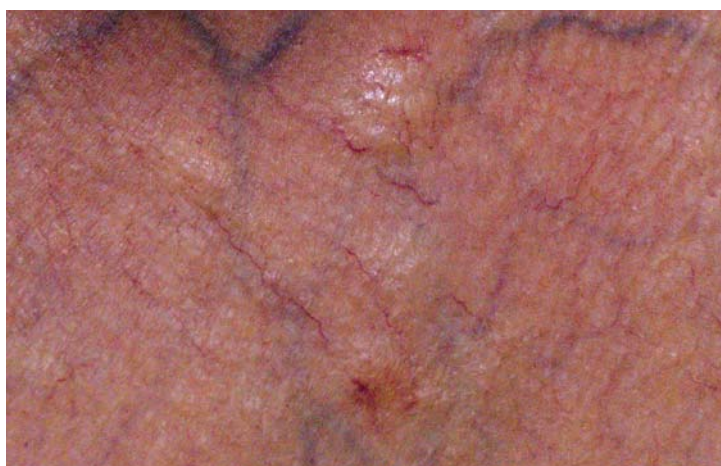
Проведена е биопсия на подкожна мастна тъкан. Оцветеният с Конго-червено материал доказва сегментно отлагане на амилоидоподобна материя по базалната мембрана на потните жлези. Цитологичното изследване на костен мозък не доказва плазмоцитна инфилтрация. При проведената абдоминална ехография са установени нормални бъбречни размери, а паренхимната ехогенност е леко повишена. Описва се и медуларна нефрокалциноза (снимка 7) от необструктивен тип. Няколко месеца по-рано преди първата хоспитализация в Клиниката е проведена уретеро-



Снимка 1



Снимка 2



Снимка 3



Снимка 4

литотомия вдясно поради хидронефроза. По време на престоя е проведено изследване за хепатитни маркери, с положителен резултат за HCV инфекция, поради която е насочена към гастроентеролог за провеждане на лечение с Harvoni за период от три месеца. След проведеното противовирусно лечение има регистрирани няколко негативни резултата. Също така вследствие на хиперкалциемията е започнато интравенозно лечение със Зомета с цел намаляване на нивата на серумния калций и предотвратяване на бъдещи усложнения на опорно-двигателната система.

Проведена е абдоминална ехокардиография, от която се установяват данни за рестриктивна кардиомиопатия и наличие на перикарден излив около 100 ml. Не е извършвано патохистологично изследване на сърдечна тъкан. От лабораторните изследвания има данни за несигнификантна протеинурия, липса на хи-

попротеинемия, наличие на хиперкалциемия при долногранично ниво на паратиреоидния хормон. Поради персистиращите плеврални изливи е проведена плеврална пункция. Плевралният пунктат е с данни за трансудат, без наличие на бактериален растеж и на туморни клетки.

След проведено обсъждане се заключи, че отоците и плевралният и перикардният излив са вероятно във връзка със системна AL амилоидоза и амилоидна рестриктивна кардиомиопатия поради липсата на тежка хипопротеинемия и протеинурия. Започната е терапия с мелфалан, дехидрокортизон и кол-

хицин след преценка на рисковата група, към която принадлежи пациентката, като схемата с мелфалан и дехидрокортизон са редуващи се цикли, през 4-6 седмици.

Схемата на лечение беше: мелфалан по 8 mg/дн. или 40 mg седмично, дехидрокортизон по 20 mg/дн., в дните без мелфалан. Колхицин по 1,5 до 2 mg/дн. Понесените имunosупресивни цикли като патогенетична терапия са общо 7, за период от 6 години.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗА

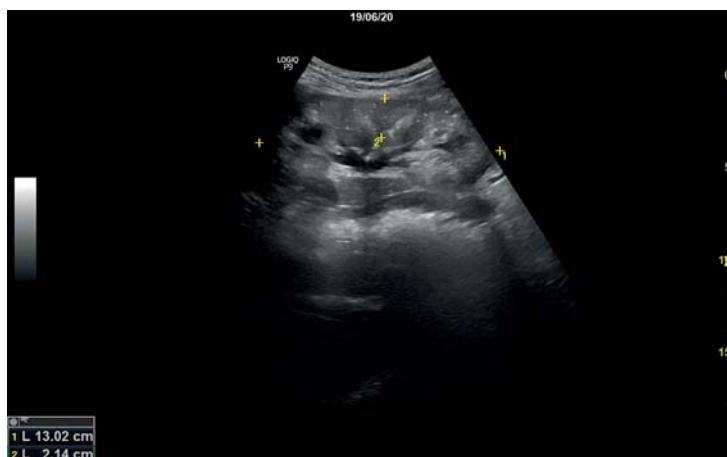
При повечето пациенти с първична амилоидоза, тип AL основната причина за летален изход



Снимка 5



Снимка 6



Снимка 7

е прогресиране на рестриктивната кардиомиопатия или внезапна смърт поради камерна аритмия (6). Следователно състоянието на сърдечно-съдовата система е един от прогностичните фактори. Поради високата индивидуалност на протичане на самото заболяване е необходимо провеждане на няколко рутинни изследвания: ехокардиография за оценка на сърдечно-съдовата система, рентгенография на плоските кости, биопсия на ПМТ на коремната стена, лабораторно проследяване на серумния калций, протеинурията, както и при необходимост цитологично и имунологично изследване на костен мозък. Проследяването на протеинурията като фактор, който показва прогресия на бъбречното ангажиране от системната амилоидоза е прогностичен фактор относно преживяемостта. При по-големи загуби на протеин е необходимо извършването на имуноелектрофореза на урина с цел оценка на съотношението $\kappa:\lambda$, като при пациенти с нефрозни прояви съотношението е 1:5 (7), което показва, че λ -леките вериги предразполагат към по-значима бъбречна инфилтрация. Изненадващо обаче е, че няма такава зависимост между типа леки вериги и бъбречната недостатъчност.

Лечението към момента се провежда по протокол за имуноцитна дискразия или моноклонална гамапатия с бъбречно засягане, което се доближава и до по-старите схеми за лечение на първична амилоидоза. Пациентите,

получаващи подобна терапия, се подразделят на три групи – с нисък, среден и висок риск от усложнения при терапията. Интремитентни дози мелфалан и дексаметазон са използвани за намаляване производството на аберантни леки вериги при пациенти от групата със среден риск, какъвто е клиничният случай. По принцип пациентите, които имат значително кардиологично засягане от амилоидозата са с чувствително по-ниска преживяемост на фона на тази терапия и трудно постигат пълна ремисия, но не е и невъзможно (2, 3).



Снимка 8. Натрупване на амилоид в млечните жлези

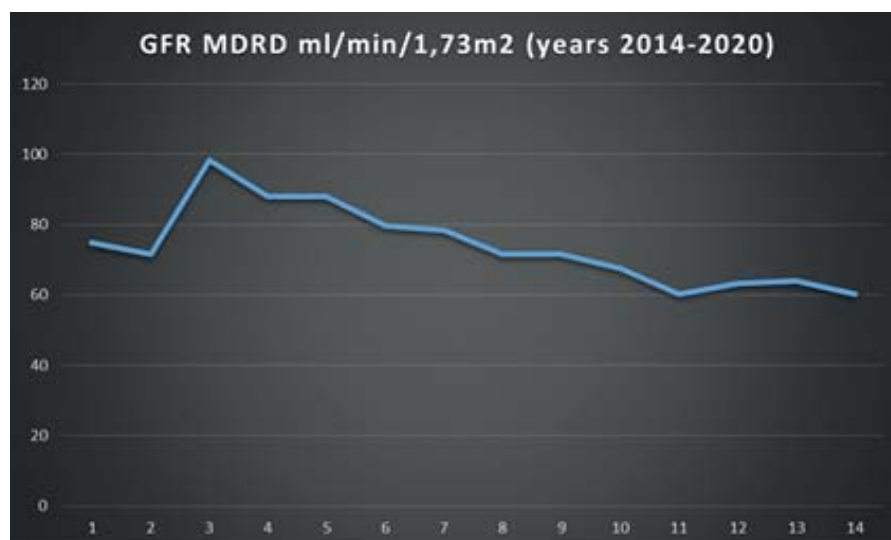
Резултат от лечението

В хода на лечението пациентката запази стабилна бъбречна функция (фиг. 1), а установените стойности на протеинурията са винаги под 0,5 g/l (фиг. 2). Не са регистрирани странични ефекти от приложените схеми на лечение. Към този момент е на лечение с колхицин по 2 mg дневна доза.

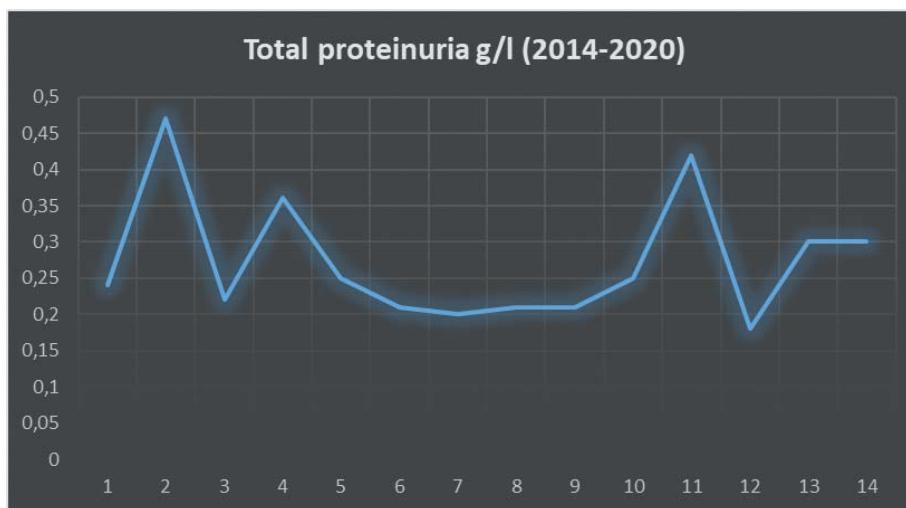
ЗАКЛЮЧЕНИ

AL амилоидозата (наричана първична амилоидоза) е клонално пролиферативно разстройство на плазмените клетки (плазма-

тична дискразия), при което фибрили от моноклонални леки вериги се отлагат в бъбреците, сърцето и други тъкани. Засегнатите пациенти могат да имат AL амилоидоза самостоятелно или във връзка с други плазмноклетъчни дискразии (множествен миелом, макроглобулинемия на Waldenström, моноклонална гамопатия и др.) Клиничното представяне при AL амилоидозата зависи от броя и естеството на засегнатите органи. Неспецифичните системни симптоми, включително умора и неволно отслабване, са чести. Други често срещани клинични изяви включват



Фиг. 1



Фиг. 2

нефротичен синдром, рестриктивна кардиомиопатия, периферна невропатия и хепатомегалия с повишени чернодробни ензими. Други по-рядко срещани, но внушаващи признаци са макроглия, пурпура и необяснимо кръвотечение от хеморагична диатеза. Диагнозата AL амилоидоза изисква биопсия. Биопсия на подкожна мастна тъкан и биопсия на костен мозък са предпочитаните места за верификация при AL амилоидоза поради лесния достъп и безопасността на методите. AL амилоидозата трябва да се разграничава от другите форми на амилоидоза, от локализирана амилоидоза и от други видове заболявания на отлагане на моноклонални имуноглобулини (MIDD), тъй като клиничният ход и терапията се различават значително. Преживяемостта при пациенти с AL амилоидоза варира в зависимост от степента на засягане на органите, а средната преживяемост е кратка – от четири до шест месеца при тези със сърдечна недостатъчност. Въпреки това, с по-ранна диагноза, внимателен подбор на пациента и използване на наличните в момента химиотерапевтични схеми, оцеляването

може да бъде значително удължено (11). Като цяло, лечението включва прилагане на химиотерапия и/или автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) в опит да се потисне основният клон на плазматичните клетки, отговорен за образуването на AL амилоид. Описаният клиничен случай е доказателство за значително по-голямата преживяемост в сравнение със сочената в научната литература. При едно от проведените проучвания, които са свързани с дългогодишната преживяемост на пациентите с първична амилоидоза на фона на лечение с мелфалан и дексаметазон, от около 30 проследени пациенти средната преживяемост, е била около 90 месеца (10). До първата година са оцелели 51%, до петата година 16%, а до десетата – едва 4,7% (4). Всички тези пациенти, които са с дълга преживяемост, са с добър отговор към химиотерапията. Въпреки че тази терапия носи сама по себе си риск за късна миелодисплазия или остра левкемия, бърз летален изход особено при възрастните пациенти, тя дава шанс за постигане на ремисия и спиране на прогресията на заболяването.

Библиография

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature – 2002. *Amyloid* 2002;9:197-200.
2. Perutz MF. Amyloid fibrils: mutations make enzyme polymerize. *Nature* 1997; 385:773, 775.
3. Case records of the Massachusetts General Hospital: (Case 3-2000). *N Engl J Med* 2000; 342:264-273.
4. Watanabe T, Saniter T. Morphological and clinical features of renal amyloidosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975;366:125-135.
5. Levinson SS: Kappa/lambda index for confirming urinary free light chain in amyloidosis AL and other plasma cell dyscrasias; *Clin Chem* 1991;37:1122-1126.
6. Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *1997;80:1491-1492.*
7. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(Suppl 59):S21-S27.
8. Palladini G, Perfetti V, Obici L et al. Association of melphalan and highdose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-2938.
9. Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787-788.
10. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93:1062-1066.
11. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017; 135:1357.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Б. Богов

e-mail: bbogov@yahoo.com

Address for correspondence:

Prof. B. Bogov

e-mail: bbogov@yahoo.com

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ХИПОУРИКЕМИЯ

И. Георгиева, М. Любомирова, Б. Богров

Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска" – София

Резюме. Бъбречната хипоурикемия (БХУ) е заболяване, дължащо се на намалена реабсорбция на пикочна киселина (ПК) в проксималния тубул. Установени са мутации в два гена, причиняващи това състояние: URAT1/SLC22A12 и глюкозен транспортер 9 (GLUT9/SLC2A9). Този преглед се базира на първото ръководство за добра клинична практика за БХУ. Основната цел е да се изяснят критериите за диагностика на БХУ, както и да се постигне консенсус относно терапията.

Ключови думи: хипоурикемия, пикочна киселина, консенсус

DIAGNOSTIC ALGORITHM IN HYPOURICEMIA

I. Georgieva, M. Lyubomirova, B. Bogrov

Clinic of Nephrology, UMHAT Alexandrovska – Sofia

Abstract. Renal hypouricemia (RHUC) is a disease caused by the dysfunction of renal urate reabsorption transporters. Recent genetic studies have identified faults in the URAT1/SLC22A12 and GLUT9/SLC2A9 urate transporter genes as causes. However, diagnostic guidance and guidelines for RHUC have been lacking, partly due to the low evidence level of studies on RHUC. This review is based on the first world clinical practice guideline. The primary goal is to clarify the criteria for diagnosing.

Key words: hypouricemia, urate, guideline

ВЪВЕДЕНИЕ

Бъбречната хипоурикемия (БХУ) е патологично състояние, което се причинява от дефект в реабсорбцията на пикочна киселина в проксималното каналче на бъбречния тубул. Тук не се включват вродените аномалии в метаболизма на пурините, ксантинурия, както и други причини за вторична хипоурикемия. Заболяването е описано за първи път от Акаока et al. [1] през 1975 г. в Япония, където е със сравнително по-висока честота (приблизително 0,3%) [2, 3]. Отчита се висока честота на БХУ и при ромското население [5]. Скорошни генетични проучвания установяват мутации в URAT1/SLC22A12 [6] и GLUT9/SLC2A9 [3] – уратни транспортни гени, като причини за БХУ тип 1 и тип 2 [7], но има и случаи, при които такава мутация не се установява въпреки наличната клинич-

на картина и лабораторна констелация, насочваща за БХУ, което предполага, че може да има и други неизвестни до този момент гени. През м. 04.2019 г. е разработен справочник за добра клинична практика, който има за цел изясняването на критериите за диагностициране на БХУ.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честотата на БХУ е приблизително 0,2% при мъжете и 0,4% при жените в Япония [2, 3]. Много често заболяването протича безсимптомно, като впечатление правят ниското серумно ниво на пикочна киселина (СПК), както и повишената бъбречна екскреция.

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

При БХУ скоростта на гломерулна филтрация и други параметри, които оценяват бъбречна-

та функция, са нормални [8]. Доста често бъбречната хипоурикемия се свързва с хиперкалциурия, поради повишени нива на калцитриол на табл. 1 са показани клиничният алгоритъм и диагностичните критерии за БХУ, а в табл. 2 – заболявания в диференциалнодиагностичен план. От тях, с изключение на лекарствено индуцираната хипоурикемия, безсимптомно заболяване, което води до ниски серумни нива на пикочна киселина, е само ксантинурията. Това е рядко заболяване, съобщени са само около 100 пациенти. Отличава се от другите видове хипоурикемии с ниските нива на пикочна киселина в урината.

Таблица 1. Диагностичен алгоритъм

1. Хипоурикемия със сер. нива на ПК < 120 $\mu\text{mol/l}$ *
2. Увеличени нива на фракционирана екскреция на ПК (ФЕпк) и/или клирънс на ПК (Спк) **
3. Отхвърляне на други причини за хипоурикемия

*Има възможност за „лека“ БХУ при сер. нива на ПК 121-180 $\mu\text{mol/l}$

** Нормалните нива на ФЕпк и Спк са 5.5-11.1% и съответно 7.3-14.7 ml/min

Таблица 2. Диференциална диагноза

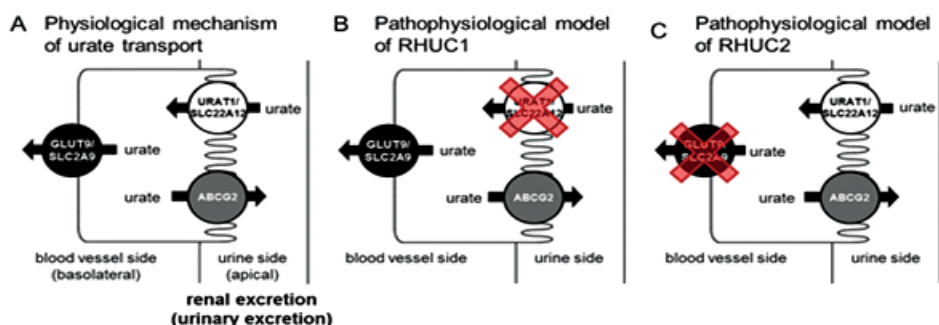
Състояния, водещи до $\uparrow$ екскреция на ПК:	Състояния, водещи до $\downarrow$ продукция на ПК:
• Синдром на Fanconi • Болест на Wilson • Синдром на неадекватна секреция на АДХ • Захарен диабет • Лекарства (Пробенцид)	• Ксантинурия • Молибден кофакторен дефицит • Дефицит на пурин нуклеозид фосфорилаза • Остро чернодробно увреждане • Малнутриция

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ

БХУ най-често е безсимптомна. Въпреки това тя може да е придружена от нефролитиаза и може да се наблюдава епизод на остро бъбречно увреждане при около 10% от пациентите. През последните години нараства броят на описаните случаи на ОБУ поради интратубулните отлагания на пикочна киселина.

КЛАСИФИКАЦИЯ

През 2002 г. е идентифициран транспортният протеин URAT1. URAT1 се намира върху апикалната мембрана на клетките в проксималния тубул и се кодира от SLC22A12 гена (фиг. 1) [9]. Урикозуричните лекарства пробенецид и бензбромарон действат именно на това ниво. Има изоформа, GLUT9L, която се експресира основно в базолатералната мембрана върху този транспортер. Мутациите в SLC22A12 са причина за наследствена бъбречна хипоурикемия тип 1 (Renal hypouricemia-1, RHUC1). Впоследствие е идентифициран втори ген, SLC2A9, който кодира GLUT9 протеин и принадлежи към клетките на проксималните тубули, и друга изоформа GLUT9S, която се експресира изключително в апикалната мембрана на тези клетки. Това обяснява защо при пациенти с втория вариант на бъбречна тубулна хипоурикемия (Renal hypouricemia-2, RHUC2) редуцията на реабсорбцията на урат се извършва от двете страни на клетките на проксималните тубули и фракционната екскре-



Фиг. 1. Физиологичен механизъм за транспортиране на урат и патофизиологичен модел на бъбречна хипоурикемия в проксималните канали

ция на урата е по-голяма от 150%. GLUT9 със сигурност е един от основните регулатори на нивата на урат при хората.

ТЕРАПИЯ

Препоръките са за увеличаване пероралния прием на течности, водещо до редуциране риска за уратна литиаза чрез редукция на концентрацията на пикочната киселина в урината [10]. Необходимо е да се поддържа рН на урината между 6 и 6,5, за да се увеличи разтворимостта на пикочната киселина. Алкализизацията се извършва с перорален калиев цитрат, натриеви соли като бикарбонат не трябва да се използват, тъй като те увеличават хиперкалциурията, както и нарастването на оксалатните конкременти. Ако алкализизацията е прекомерна, същест-

вува риск от образуване на калциев фосфат. В табл. 3 са приложени настоящите препоръки за терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идиопатична бъбречна хипоурикемия е рядко наследствено заболяване, причинено от нарушен транспорт на пикочна киселина, намалена реабсорбция и/или увеличена секреция. Диагнозата се основава на намалени серумни нива на пикочна киселина ($< 119 \mu\text{mol/l}$ или $2,0 \text{ mg/dl}$) и повишена фракционна екскреция (ФЕ-ПК) $> 10\%$, без данни за вторични причини за хипоурикемия. Диагнозата може да бъде потвърдена чрез молекулен анализ, установяване на мутациите в гена SLC22A12 и/или SLC2A9.

Таблица 3

При пациентите с бъбречна хипоурикемия съществува риск от нефролитиаза. Consensus 5 ★★★★★
При доказана нефролитиаза алкализизирането на урината може да бъде ефективно. Consensus 4 ★★★★☆
Като превенция на нефролитиаза да се увеличи приемът на течности, така че да се достигне диуреза 2000 ml. Consensus 4 ★★★★☆
Оптималното ниво на рН на урината трябва да е 6.0-7.0, като превенция на нефролитиаза, с препоръка изписването на цитрат-съдържащи медикаменти. Consensus 4 ★★★★☆

Библиография

1. Akaoka I, Nishizawa T, Yano E et al. Familial hypouricaemia due to renal tubular defect of urate transport. Ann Clin Res. 1975;7(5):318-324.
2. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. Am J Nephrol. 2015;41(2):138-146.
3. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. Am J Hum Genet. 2008;83(6):744-751.
4. Suzuki T, Kidoguchi K, Hayashi A. Genetic heterogeneity of familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. Jinrui Idengaku Zasshi. 1981;26(3):243-248.



5. Stiburkova B, Gabrikova D, Cepek P, et al. Prevalence of URAT1 allelic variants in the Roma population. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2016;35(10–12):529-535.
6. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447-452.
7. Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, et al. Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2) *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1105-1111.
8. Yamaguchi N, Yoshida M. MINDS manual for guideline development. Ver.1.0. Tokyo: Japan Council for Quality Health Care; 2014.
9. Yamaguchi N, Yoshida M. MINDS manual for guideline development. Ver.1.1. Tokyo: Japan Council for Quality Health Care; 2014.
10. Kojimahara N, Nakayama T, Morizane T, et al. MINDS manual for guideline development. Ver.2.0. Tokyo: Japan Council for Quality Health Care; 2016.

Адрес за коренспонденция:

Д-р Ива Георгиева
УМБАЛ "Александровска"
ул. Св. "Г. Софийски" № 1
1431 София
тел.: +359885651230
e-mail: georgieva.91@gmail.com

Address for correspondence:

Iva Georgieva, MD
UMHAT "Alexandrovskia"
1 Sv. Georgi Sofiiski
Bg – 1431 Sofia
tel.: +359885651230
e-mail: georgieva.91@gmail.com

МАРКЕРИ ЗА БЪБРЕЧНО ВЪВЛИЧАНЕ ПРИ АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

М. Любомирова

Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска", КВБ, МУ – София

Резюме. Водещи причини за терминална хронична бъбречна недостатъчност с последващо бъбречно-нозаместително лечение в световен мащаб, с постоянно нарастваща честота са захарният диабет и артериалната хипертония. Ранните стадии на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), тъй като са най-често безсимптомни, остават недиагностицирани, основно поради дефицит на скринингови програми за ХБЗ, осъществявани от личните лекари. Маркерите, които рутинно и достъпно могат да се използват в клиничната практика на всяко ниво за диагноза на ХБЗ, са два: нивото на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) и нивото на загуба на албумин в урината, определено чрез съотношението албумин/креатинин в урината (ACR). Нивото на GFR има прогностично значение при болни с ХБЗ. Микроалбуминурията е добре установен маркер за субклинично увреждане на органите. Екскрецията на албумин с урината се разглежда като признак на хипертонично бъбречно увреждане и предиктор за бъбречно и сърдечно-съдово заболяване. Независимо дали албуминурията предхожда и прогнозира развитието на хипертонията при ХБЗ, или просто е резултат от дългогодишна хипертония, доказването ѝ е сигнал за необходимост от системно проследяване.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, гломерулна филтрация, албуминурия, артериална хипертония

RENAL INVOLVEMENT IN HYPERTENSION: BIOMARKERS FOR ASSESSMENT

M. Lyubomirova

*Clinic of Nephrology, Department of Internal Diseases, University Hospital "Alexandrovskia",
Medical University – Sofia*

Abstract. Leading causes for end-stage chronic kidney disease and subsequent renal replacement therapy worldwide, with increasing frequency, are diabetes mellitus and arterial hypertension. The early stages of chronic kidney disease (CKD), due to the fact that they are most often asymptomatic, remain undiagnosed, mainly due to a deficiency of CKD screening programs conducted by GPs. There are two markers that can be used routinely in clinical practice for the diagnosis of CKD: the level of glomerular filtration rate (eGFR) and the level of albumin loss in urine determined by albumin/creatinine ratio in urine (ACR). The level of GFR is prognostic in patients with CKD. Microalbuminuria is a well-established marker for subclinical organ damage. Urinary excretion of albumin is regarded as a sign of hypertensive renal damage and a predictor of renal and cardiovascular disease. Regardless of whether albuminuria precedes and predicts the development of hypertension in CKD or is simply the result of long-acting hypertension, its presence is a signal of the need for systematic monitoring.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration, albuminuria, hypertension

Днес 50% от разходите в здравеопазването са за основните социалнозначими заболявания – захарен диабет, артериална хипертония (АХ) и сърдечна недостатъчност, хронични бъбречни заболявания, диализно лечение и психиатрични заболявания; останалите 50% са насочени към онкологията. Статистиката през последните години сочи, че честотата на артериалната хипертония лавинообразно нараства, като през 2015 г. над 35% от възрастното население на света има високо артериално налягане. Тъй като продължителността на живот се увеличава, над 60% от хипертониците са на възраст над 60 години, което означава съпътстващ сериозен коморбидитет и трудна за корекция и лечение хипертония. В Източна и Централна Европа хипертониците са над 150 милиона.

Познанията за епидемиологията, етиологията и патогенезата на артериалната хипертония, както и оценката на риска, който това заболяване носи, са основата за натрупване на категорични доказателства от рандомизирани проучвания, че контролът на АХ до таргетни нива може значимо да редуцира както общата, така и сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Лошият контрол на кръвното налягане е една от основните причини за ССЗ и смъртност в световен мащаб (2, 3, 4, 5).

Регистрите за Европа и за Америка сочат като водещи причини за терминална хронична бъбречна недостатъчност с последващо бъбречнозаместително лечение захарният диабет и артериалната хипертония (1, 2, 3, 4, 5). Ранните стадии на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), поради факта, че са най-често безсимптомни, остават недиагностицирани, основно поради дефицит на скринингови програми за ХБЗ, осъществявани от личните лекари.

ХБЗ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ И СТАДИИ

National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKFK/DOQI), през 2012 г. лансира нови правила за добра клинична практика, касаещи определението,

стадирането и проследяването на болни с хронични бъбречни заболявания. Маркерите, които рутинно и достъпно могат да се използват в клиничната практика на всяко ниво за диагноза на ХБЗ, са два: нивото на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) и нивото на загуба на албумин в урината, определено чрез съотношението албумин/креатинин в урината (ACR) (4).

ХБЗ се доказва, когато бъбречното увреждане има давност над 3 месеца със или без понижена гломерулна филтрация, проявено със:

- патоморфологични промени в бъбреците, или
- белези на бъбречно увреждане от кръвта или урината,
- или доказани структурни промени чрез обрани изследвания, и/или когато
- $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ за повече от 3 месеца със или без бъбречно увреждане.

Изчисляването на eGFR се осъществява според препоръките на NKFK/DOQI по формулите:

- The modification of diet in renal disease **MDRD**,
- **The CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation** **CKD-EPI** ($eGFR_{Cr}$ (станд.) = $(eGFR_{Cr} \times 1,73)/BSA$)

при стабилни нива на креатинина, тоест при стабилна бъбречна функция. Препоръчва се проследяване на eGFR поне веднъж годишно при всички пациенти с артериална хипертония и диабет, а при болните с доказано ХБЗ – поне през 6 месеца, ако бъбречната функция е стабилна, и по-често при нестабилна функция (4, 5). Нивото на GFR има прогностично значение при болни с ХБЗ. eGFR е равна на сумата от скоростите на филтриране във всички функциониращи нефрони и отразява броя на функциониращите гломерули. Гломерулите филтрират приблизително 180 литра плазма на ден (125 ml/min). Нормалната стойност на GFR зависи от пола, възрастта, телесната повърхност. Нормата е > 90 до приблизително 120 и $130 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ при мъжете и жените, съответно със значителни вариации дори при нормални индивиди. При пациенти с леко ХБЗ в началните стадии

слабото увеличение на серумния креатинин (Scr) обикновено отразява значителен спад на е-GFR. Докато значителното нарастване на Scr. при напреднало ХБЗ се отразява с малко абсолютно намаление на е-GFR. В действителност спадът на GFR води до увеличена тубулна секреция на креатинин, което затъмнява покачването на серумния креатинин. Редукцията на е-GFR с 50% не води до удвояване на Scr, а по-скоро до по-малко увеличение, отколкото би се случило, ако намаляването на GFR се е появило без повишаване на секрецията на креатинина.

Степените и тежестта на ХБЗ според еGFR и нивото на загуба на албумин в урината, определено чрез ACR, са дадени в табл. 1.

Таблица 1. Степени и тежест на ХБЗ според еGFR и ACR

				Albuminuria categories		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mm ol	30-300 mg/g 3-30 mg/mm ol	>300 mg/g >30 mg/mm ol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal to high	≥90	54.7	4.3	0.4
	G2	Mildly decreased	60-89	30.4	2.6	0.3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.9	0.9	0.2
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.5	0.2
	G4	Severely decreased	15-29	0.1	0.1	0.2
	G5	Kidney failure	<15	<0.001	0.001	0.01

https://www.kidney.org › guidelines_commentaries

Рисковите групи пациенти, които трябва да се проследяват по отношение на ACR и еGFR според препоръките на National Kidney Foundation, 2012 (4), са:

Всички болни с доказано ХБЗ

1. Диабетици

2. Хипертоници

3. Болни, преживели остра бъбречна увреда, независимо от съпътстващите заболявания

4. Болни с доказани сърдечно-съдови заболявания (ИБС, сърдечна недостатъчност, периферна и мозъчносъдова болест)

5. Болни с доказани генетични ХБЗ

6. Болни със системни автоимунни заболявания, при които може да се ангажира бъбрекът

7. Болни с фамилна анамнеза на терминална ХБЗ в родословието

8. Бъбречно трансплантирани

9. Болни с вродени или придобити структурни аномалии на отделителната система.

Сърцето и бъбрекът са свързани в общи и взаимозависими патофизиологични механизми. Острата или хронична дисфункция на сърцето или бъбреците може да предизвика остра или хронична дисфункция в другия орган. Клиничното значение на такива взаимоотношения произтича от факта, че:

1. Смъртността се увеличава при пациенти със сърдечна недостатъчност (CH), които имат намалена скорост на гломерулна филтрация (GFR).

2. Пациентите с ХБЗ имат повишен риск от ССЗ.

3. Смъртността от ССЗ при болни с ХБЗ е 30 пъти по-висока от тази за общата популация без ХБЗ.

Загубата на белтък с урината като маркер за ХБЗ

Екскрецията на протеин с урината не трябва да надвишава 150 mg дневно, от които албуминът е по-малко от 20 mg, а основното количество белтъци са мукопротеини като белтък на Tamm-Horsfall/uromodulin.

Оценка на белтъчните загуби с урината – екскреция на белтък с урината

Изследването на белтъчните загуби в урината с dipsticks е полуколичествен метод с относително висока специфичност, но малка

чувствителност. Положителният резултат означава загуба на белтък > 300 mg дневно.

Интерпретиране на резултатите:

- (-) отговаря на белтъчна загуба ~ 0.15-0.3 g/l
- (+) отговаря на белтъчна загуба ~ 0.3 g/l
- (++) отговаря на белтъчна загуба ~ 1.0 g/l
- (+++) отговаря на белтъчна загуба ~ 2.5-5.0 g/l
- (++++) отговаря на белтъчна загуба > 10 g/l.

Ниските нива на белтъчна загуба, под 300 mg дневно, известни като **микроалбуминурия**, не могат да се докажат с този тест. Този тест не доказва и белтъка на Bence-Jones. Има специфични тест ленти, които доказват само албумин (Albustix).

Когато загубите на албумин с урината са в ниските граници, между 30 и 300 mg дневно, за количествена оценка на микроалбуминурията се използва определянето на ACR, което дава отношението между екскрецията на албумина и креатинина в урината от случайна порция урина. Уринната екскреция на креатинина е константна и е приблизително 10 mmol дневно. ACR се определя в mg/g. За разлика от dipsticks тестът за измерване на албумин, ACR, не се влияе от промяна в концентрацията на урината. Албуминурията се използва за диагностициране и проследяване на ХБЗ. Намалването на албумина в урината може да бъде свързано с подобрени бъбречни и сърдечно-съдови прогнози.

Urine Albumin (mg/dl) / Urine Creatinine (g/dl) = UACR в mg/g $\approx$ Albumin excretion в mg дневно.

Интерпретиране на резултатите:

- Норма < 30 mg/g
- Микроалбуминурия – 30-300 mg/g
- Явна протеинурия > 300 mg/g.

Ако белтъчната загуба е над 300 mg/24 часа, най-точната количествена оценка става чрез измерване на белтъчните загуби в събрана за 24 часа урина.

Екскрецията на албумин с урината се разглежда като признак на хипертонично бъбречно увреждане и предиктор за бъбречно и сърдечно-съдово заболяване. Албуминурията при болни с дългогодишна артериална хи-

пертония е белег за увреда на таргетните органи и се асоциира с други признаци на сърдечно-съдови увреждания, като хипертрофия на лявата камера, коронарна и каротидна атеросклероза (2). Насоченото търсене на патологично отделяне на албумин с урината при показани рискови пациенти е полезен начин за оценка на общия сърдечно-съдов риск в клиничната практика, особено при пациенти с хипертония или диабет, със или без доказано ХБЗ (3).

При нормотензивни лица умереното увеличаване на загубата на албумин с урината, което днес се счита за показател за ендотелна дисфункция на бъбречно и системно ниво, ще доведе до развитие на артериална хипертония във времето, вероятно чрез взаимодействието на множество интратенални и сърдечно-съдови механизми.

Допълнителни доказателства в подкрепа на двупосочната интригуваща връзка между ХБЗ и артериалната хипертония са предоставени в редица клинични проучвания (6). Хи и кол. оценяват промените в скоростта на екскреция на албумин с урината (ACR), кръвното налягане и прогнозната скорост на гломерулна филтрация (eGFR) за 6-годишен период на наблюдение. Авторите доказват, че дори в нормални граници албуминурията е предиктор за последващо повишаване на кръвното налягане, особено при пациенти с понижена eGFR.

Тези данни подкрепят идеята за кардиореналния и ренокардиалния синдром, които за първи път са споменати през 2004 г. в доклада на National Heart, Lung, and Blood Institute, където подробно се дефинират тези синдроми, които често са разграничими в клиничната практика (7). Бъбречното увреждане може да бъде резултат от дългогодишна хипертония, но може да има и друга патогенетична хипотеза: субклиничното бъбречно увреждане може да предшества и да предскаже появата на хипертония (5).

Основната, преобладаваща роля на бъбречната функция в дългосрочната регулация на кръвното налягане е демонстрирана за пър-

ви път от Guyton в неговите семинарни експериментални работи през 70-те и 80-те години на XX в. (8).

В кохортата Framingham, в продължение на 3-годишно проследяване, Wang съобщава, че отделянето на албумин в урината предсказва поява и прогресия на хипертонията при 1499 недиабетици, нехипертоници постепенно, при установяване на рискови фактори на нива, доста под конвенционалния праг за микроалбуминурия (9). Въз основа на тези данни авторите предполагат, че съотношението албумин/креатинин в урината може да бъде полезен биомаркер за идентифициране на индивиди с по-висок риск за бъдещо развитие на хипертония.

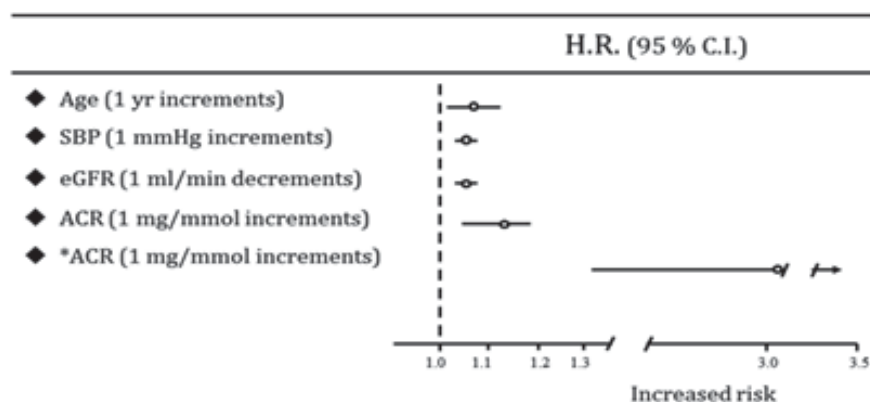
Хипотезата, че лекото бъбречно увреждане може да предхожда развитието на хипертония, е изследвана в проучването PREVENT (10). 4635 нормотензивни лица са проследени за 4-годишен период. Brantsma et al. съобщават, че изходните ACR са значително свързани с риска от развитие на хипертония, с 2.3 пъти по-голям риск за всяко 10-кратно увеличение на екскрецията на албумин. Данните сочат връзка между ACR и eGFR – увеличаването на ACR се асоциира със спад на eGFR.

Екскрецията на албумин, определена в клиничната практика с ACR, е доказан биомаркер за бъбречна и сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при пациенти с хипертония както със, така и без диабет. При хипертоници патологично високи нива на ACR се доказват в 5 до 30%, като по-високи стойности обикновено се откриват при наличие на диабет (11). Повишаването на ACR се свързва и с няколко традиционни и нетрадиционни сърдечно-съдови рискови фактора, като инсулинова резистентност, нарушения в липидния профил, хронично възпаление и тютюнопушене (11). Положителна връзка между отделянето на албумин в урината и нивата на кръвното налягане, особено систолното и пулсовото налягане, е наблюдавана в няколко проучвания, особено когато кръвното налягане се оценява с 24-часов амбулаторен мониторинг (11).

Микроалбуминурията е добре установен маркер за субклинично увреждане на органите (12). Доказана е връзката между повишената загуба на албумин с урината и наличието на функционални и/или структурни аномалии на сърдечно-съдово ниво: независима връзка между албуминурия и маса на лявата камера. Проследяване на ACR в динамика и неговото нарастване във времето идентифицират подгрупи пациенти с неблагоприятни геометрични модели на лявата камера, а именно концентрична хипертрофия на лявата камера и тези със субклинично намаляване на левокамерната функция (13). Нарастването на ACR е индикатор и за екстракардиални съдови промени, като например задебеляване на интима-медия на каротидната артерия (т.е. нарастване на IMT), както и нарастване на каротид-феморалната pulse wave velocity, които са израз съответно на субклинична атеросклероза и аортна ригидност.

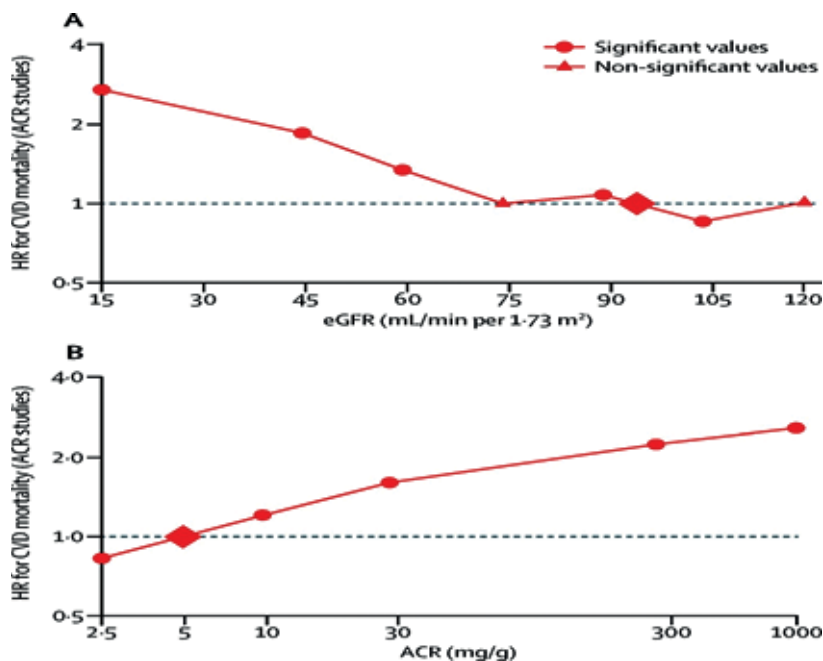
На нивото на бъбреците по-високата албуминурия е свързана с леко намаляване на eGFR и с повишено бъбречно съдово съпротивление, което се отразява на съдовия импеданс надолу по веригата и прогнозира скоростта на прогресиране към бъбречно заболяване в краен стадий при пациенти с доказано ХБЗ (4, 5, 14) (фиг. 1). Съществува значителна линейна връзка между отделянето на албумин с урината и наблюдаваната смъртност (14), явление, което предполага, че дори минималните увеличения на албуминурията могат да станат клинично значими, докато връзката между спада на eGFR и сърдечно-съдовата смъртност става линейна едва след значим спад на гломерулната филтрация под 60 ml/min (фиг. 2).

Независимо от неговата патогенеза, поради способността си да отразява толкова много клинично значими аномалии в контекста на хипертонията, повишените нива на ACR се считат за ранно бъбречно проявление на генерализирана съдова дисфункция и следователно могат да служат като интегриран маркер за оценка на бъбречен и сърдечно-съдов риск, както и на тежестта на бъбречното засягане (15) (фиг. 3).

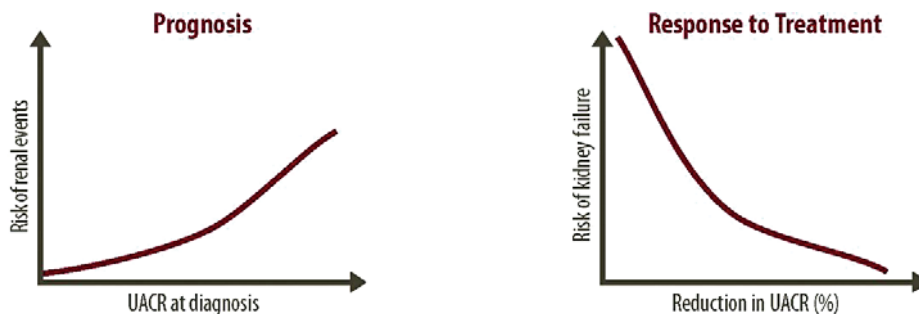


H.R., hazard risk; C.I., confidence intervals; SBP, systolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACR, urine albumin to creatinine ratio; * adjusted for all above mentioned variables.

Фиг. 1. Албуминурията – предиктор за хронично бъбречно заболяване при болни с есенциална хипертония (Viazzi F, R Pontremolii. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014, 29(8), 1453-1455)



Фиг. 2. Връзка между eGFR, ACR и риска за сърдечно-съдова смърт (*The Lancet* 2013, 382, 339-352)



In a large cohort of CKD patients, a higher UACR at time of diagnosis was associated with increased risk for renal events—loss of half of eGFR, dialysis, or death. (Chronic Renal Insufficiency Cohort study)

A randomized trial of diabetes patients with CKD found that the greater the reduction of UACR in response to treatment (with ARBs), the lower the risk of progression to kidney failure. (De Zeeuw D, et al. *Kidney International*, 2004;65:2309-2320)

Quick reference on UACR and GFR/NIDDK (www.niddk.nih.gov)

Фиг. 3. Връзка на ACR с прогресията на ХБЗ и ефективността на ренопротекцията (4, 5)

Редукцията на ACR в хода на подходяща антихипертензивна терапия при пациенти със и без ХБЗ и със и без диабет е подходящ маркер за оценка на ефективността на лечение-то и промените на риска във времето (16). В много проучвания (16, 17) намаляването на ACR при адекватно антихипертензивно лечение води до намаляване на сърдечно-съдовите събития, независимо от контрола на кръвното налягане. В тази област със сигурност са необходими още допълнителни изследвания.

В заключение, изглежда, че настоящите доказателства предоставят по-сложна и интригуваща картина на връзката между кръвното налягане и бъбречното увреждане. Традиционна е концепцията, че микроалбуминурията и лекото намаляване на eGFR може да бъде резултат от хипертонична и атеросклеротична болест и следователно е сигнал за неблагоприятна прогноза. Връзката между хипертонията и албуминурията е двупосоч-

на и много често в клиничната практика няма точен отговор за първичната болест. Независимо дали албуминурията предхожда и прогнозира развитието на хипертонията при ХБЗ, или просто е резултат от дългогодишна хипертония, доказването ѝ е сигнал за необходимост от системно проследяване. Ключовите моменти са: адекватен контрол от общо-практикуващия лекар, достъп до специалист, управление на коморбидитета – основно сърдечно-съдовата заболяемост, промотиране на програми за модифицирането на начина на живот и обучението на пациентите. Проследяването на албуминурията може да се използва и за оптимизиране на терапията на бъбречните и сърдечно-съдовите заболявания. Обсервационни и нерандомизирани проспективни проучвания доказват, че пациентите, при които има мултидисциплинарен подход, имат по-бавна прогресия на таргетната органна увреда, по-малко хоспитализации и по-дълга преживяемост.

Библиография

1. www.usrds.org . United States Renal Data System (USRDS) 2000 Annual Data Report.
2. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. J Am Soc Nephrol, 2002, 13, S169-S172.
3. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography J Hypertens, 2004, 22, 907-913.
4. <https://www.kidney.org/guidelines-commentaries>
5. Quick reference on UACR and GFR/NIDDK (www.niddk.nih.gov/health information, www.nice.org.uk/ NICE guideline: Chronic kidney disease: assessment and management (update) draft scope for consultation 10 December 2018 to 11 January 2019.
6. Xu H, Huang X, Cederholm T, et al. Urinary albumin excretion, blood pressure changes and hypertension incidence in the community: effect modification by kidney function, Nephrol Dial Transplant, 2014, 29, 1538-1545.
7. Ronco C et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1527-153.
8. Guyton AC. Long term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models, AM J Physiol, 1990, 259, R865-R877.
9. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression, Circulation, 2005, 111, 1370-1376.
10. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population J Am Soc Nephrol, 2006, 17, 331-335.
11. Pontremoli R. Microalbuminuria in essential hypertension – its relation to cardiovascular risk factors. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11, 2113-2115.



12. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE stud., Ann Intern Med, 2003, 139, 901-906.
13. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and renal vascular resistance in primary hypertension. Am J Hypertension, 2005, 18, 966-971.
14. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5, 1099-1106.
15. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, et al. Microalbuminuria identifies global cardiovascular risk in essential hypertension: an artificial neural network-based approach. J Hypertens, 2002, 20, 1315-1321.
16. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J, 2018, 39(33), 3021-3104.
17. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol, 2011, 22, 1353-1364.

Адрес за кореспонденция:*Доц. Мила Любомирова**e-mail: mljubomirova@yahoo.com***Address for correspondence:***Assoc. Prof. Mila Lyubomirova**e-mail: mljubomirova@yahoo.com*

ПО ДЪЛГИЯ ПЪТ КЪМ ИЗЛЕКУВАНЕ НА HIV ИНФЕКЦИЯТА

Р. Комитова, П. Василев

*Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина,
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив*

Резюме. Антиретровирусната терапия (ART), превърнала смъртоносното някога заболяване в хронично лечимо, е едно от най-големите постижения в съвременната биомедицинска история. Придържането към ефективна доживотна терапия и профилактика обаче остава предизвикателство, а все още няма излекуване от HIV. Латентните резервоари, съдържащи провирус, интегриран в генома на човешката клетка, са основна спънка за излекуване. Учените са по следите на 2 вида излекуване: стерилизиращо (пълна ерадикация на вируса, вкл. от резервоарите) и функционално (продължителна ремисия без ерадикация). При ремисията HIV е потиснат продължително до недоловими нива без използване на ART. Има няколко примера при хора, които се считат за функционално излекувани, но при всички се отбелязва релапс. Вероятно комбиниран подход, включващ редуциране на резервоарите и засилен имунологичен контрол, ще доведе до овладяване на HIV инфекцията (редуциране и контрол).

Ключови думи: HIV, резервоари, ерадикация, ремисия, вид неутрализиращи антитела

ON THE LONG ROAD TO CURE HIV INFECTION

R. Komitova, P. Vasilev

*Department of infectious diseases, Parasitology and Tropical medicine,
Medical Faculty, Medical University – Plovdiv*

Abstract. Antiretroviral therapy (ART) that turned a once uniformly deadly disease into a manageable one is one of the greatest achievement of biomedical history. Adherence to both effective therapy and prevention remains a challenge, but still there is no cure for HIV. The latent reservoirs consistent of silent provirus integrated into cellular DNA are the main obstacle to cure. Scientists are pursuing two types of cure: a sterilizing cure (completely eradication of HIV, including hidden reservoirs) and a functional cure (prolonged remission without eradication). In the functional cure HIV is reduced to undetectable levels for a long time but without a need for ongoing ART. There are a few examples of people considered to have been functionally cured, but in all these cases the virus has re-emerged. It is likely that a combination approach including reservoir reduction and enhanced immunological control will manage HIV infection (reduction and control).

Key words: HIV, eradication, remission, reservoirs, broadly neutralizing antibodies

ВЪВЕДЕНИЕ

Известна преди като смъртна присъда, HIV инфекцията е превърната в хронично лечимо заболяване благодарение на комбинираната антиретровирусна терапия (ART), едно от изключителните открития в биомедицинската история. През последните години тази терапия се предлага на всеки HIV-позитивен, независимо от броя на CD4+T-клетките.

Често обаче ART е недостъпна за тези, които най-много се нуждаят – заразените в Субсахарска Африка. Същевременно, независимо от многобройните ефикасни профилактични методи по редица причини придържането към тях е субоптимално. Ето защо безопасни интервенции, които напълно да елиминират вируса (ерадикация) или да го потиснат продължително без ART (ремисия), зна-

чително ще допринесат за контрола на HIV епидемията. През последните години има редица обнадеждаващи резултати в насока излекуване. Факт е, че вече при двама пациенти е достигната ерадикация на HIV чрез трансплантация на костен мозък, при която донорът е с генетична невъзприемчивост към HIV (1, 2, 3). Супресия на HIV се наблюдава при 1% от инфектираните без ART и е постигната при 5-10% при тези, започнали рано ART, спряна по-късно по различни причини (post treatment controllers) (4, 5). Освен това неотдавнашни изследвания при опитни животни предполагат, че излекуване може да се постигне чрез използване на вид неутрализиращи антитела, генериране на Т-клетъчен отговор срещу CD8+T или унищожаване на CCR5 рецептора (6). Използването на тези антитела е надеждна стратегия и при хора. В настоящия обзор авторите се спират накратко върху необходимостта от излекуване, дискутират резервоарите на HIV – бариера за излекуване, и анализират двете стратегии – ерадикация и ремисия.

ЗАЩО Е НУЖНО ИЗЛЕКУВАНЕ

Доказано е, че съвременната ефективна ART потиска прогресирането на HIV инфекцията и предотвратява сексуалната трансмисия. Всички терапевтични ръководства предлагат като начална терапия 3 класа препарати в различни комбинации. За повишаване на придържането към терапията тези препарати са налични в една таблетка дневно (one pill once a day). За подобряване на толерантността се предлага по-малък брой препарати, намалени дози и дълго-действащи медикаменти. Грандиозната цел на UNAIDS – 90/90/90, до 2020 г. обаче не е достигната (90% от тези с HIV трябва да знаят своя статус, 90% от диагностицираните – да са на продължителна терапия и 90% от тях – с потиснат вирус) (7). Тя е осъществена само в малко страни – Обединеното кралство, Дания, Швеция, Нидерландия, Намибия, Ботсвана. В Източна Европа и Централна Азия само 27% от живеещите с

HIV имат достъп до ART, а глобално едва половината HIV (+) са с потиснат вирус (8).

Освен за терапия, антиретровирусните препарати имат важна роля и като постекспозиционна (PEP) и преекспозиционната профилактика (PrEP). Има данни, че заразените с потиснат вирус не могат да пренасят инфекцията, т.е. недоловим/потиснат е синоним на непреносим (undetectable equals untransmittable, U=U) (7). При сексуална експозиция PrEP предпазва от инфектиране с HIV в 99%, но използването ѝ е субоптимално. До април 2019 г. е приложена само при 475 000 лица, много по-малко от плана на UNAIDS до 2020 г. те да достигнат 3 000 000 (9).

След 2010 г. ежегодно се диагностицират около 2 млн. нови HIV инфекции, независимо от наличието на ефикасна ART и надеждни профилактични опции. Въпреки огромния успех лечението поставя финансови, логистични, здравни и психологични предизвикателства. Независимо че то се толерира добре, съществува риск от сърдечно-съдови, бъбречни и костни уреждания от някои препарати. Дори неотдавна откритите интегразни инхибитори могат да доведат до наднормено тегло и затлъстяване (10). Много от започналите ART преди години пациенти са придобили резистентност. Те се нуждаят от сложни терапевтични комбинации с множество препарати за поддържане на вирусния контрол. Днес лицата с HIV инфекция живеят по-дълго, остаряват, нуждаят се от допълнително лечение за съпътстващите заболявания, а така нарастват лекарствените взаимодействия. Стигмата на много места ограничава приема на ART или посещението на специализирани клиники. В развиващите се страни ART се предоставя основно от донори, което води до нарастваща несигурност поради промяна на международните приоритети.

Посочените неблагоприятия в терапията и профилактиката, както и постоянният брой нови инфекции, са стимул за търсене на излекуване.

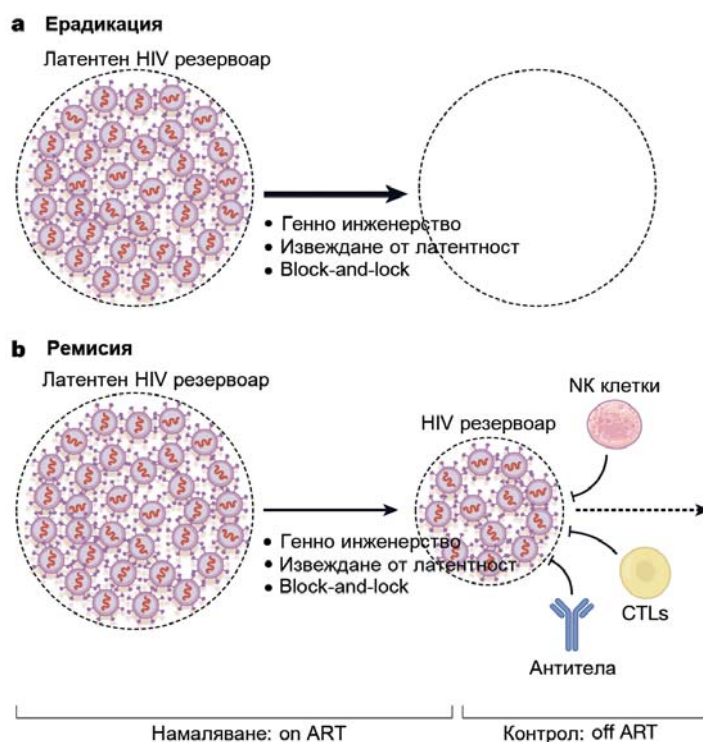
РЕЗЕРВОАРИТЕ – АХИЛЕСОВА ПЕТА НА ИЗЛЕКУВАНЕТО

Депата (резервоарите) са основна пречка за излекуване на инфекцията при пациенти на супресивна ART. Те са група от латентни имунни клетки, носещи рецептора CD4+T. Тези клетки съдържат HIV геном, интегриран в клетъчната ДНК на човек, но без да продуцират нови вируси. Вирусът обаче е със запазена способност за размножаване. Геномът персистира в инфектираните клетки доживотно в латентно състояние. Депата са разположени основно в тъканите – лимфните възли, гастроинтестиналният тракт, мозъка, и само 2% от тях – в кръвта. В резервоарите вирусът е недостижим за ART и не се разпознава от имунната система (viral escape). След спиране на терапията настъпва бързо размножаване на HIV и след 3-4 седмици той отново се установява в кръвта (rebound) (11). Повечето от латентните вируси са дефектни, но водят до възпаление чрез периодично образуване и отделяне на вирусна РНК и протеини. Персистиращото възпаление улеснява по-нататъшното разпространение на вирусите. Ниското ниво на възпаление при РТС вероятно има роля за контролиране разпространението на вируса (10). По време на супресивна ART пулът от тези клетки намалява много бавно и изчезва за 70 години, което обяснява защо не се стига до излекуване. Поддържането на резервоарите се дължи на увеличаване броя на инфектираните клетки в резултат на клонална пролиферация, а не на активна клетъчна репликация, както се мисли (12). Вероятно резервоарите се образуват наскоро след инфектирането, а според неотдавнашни данни – след започване на ART. Това е надежда за търсене на нов път за тяхното ограничаване (13). Проблемите с точната характеристика на резервоарите – определяне тяхната локализация, големина, генетичен състав и механизми на поддържа-

не, са предизвикателство. Изучаването на резервоарите се затруднява от липсата на валидиране на методите за тяхното измерване (14).

ВИДОВЕ ИЗЛЕКУВАНЕ

Съществуват 2 вида излекуване – стерилизиращо (пълна ерадикация на вируса от организма) и функционално (ремисия) – с потиснат латентен вирус, но без ерадикация и без необходимост да се приема ART (фиг. 1).



Фиг. 1. Пътища към излекуване: а) ерадикация, б) ремисия (Ndung'u T, et al. Nature 2019)

Ерадикация

Ерадикацията е насочена към резервоарите на HIV.

Успешни примери

Въпреки посочените предизвикателства вече има 2 случая, а вероятно и 3-ти, на излекуване чрез ерадикация. Освен CD4+T-рецептора в повечето случаи за инфектиране на клетката HIV изисква втори рецептор (корепрецептор CCR5). Той липсва при 0-2,3% от индивидите (15).

„Берлинския пациент“ е първият, запалил надеждата, че излекуване е възможно. Американецът Timothy Brown е диагностициран с HIV през 1995 г., когато е започнал ART. През 2006 г. при него е открита остра миелоидна левкемия, при която стандартната химиотерапия е неуспешна. Brown получава 2 трансплантации на костен мозък през 2007 и 2008 г. Донорът им е подбран с генетичен дефект на корецептор CCR5 (CCR5 Δ 32). Честотата на тази мутация в Европа варира от 10 до 1% (хетерозиготна или хомозиготна). Повечето вируси не могат да проникнат в човешката клетка без функциониращ корецептор, т.е. тя прави човек резистентен към HIV. ART е спряна в деня на трансплантацията, след няколко месеца се отбелязва ремисия не само на левкозата, но и на HIV инфекцията. Вирус не се открива не само в кръвта, но и в депата (1). Резултатите са докладвани на ежегодната конференция по ретровируси и опортюнистични инфекции (CROI), Boston, Massachusetts през февруари 2008 г. Първоначално познат като „Берлинския пациент“, през 2010 г. Timothy Brown излиза от анонимност и оповестява името си.

Вторият случай, известен доскоро като „Лондонския пациент“, е венецуелецът Adam Castillejo, излязъл от анонимност през март 2020 г. Той е дигностициран с HIV през 2003 г., а през 2011 г. – с Hodgkin лимфом, резистентен на обичайното лечение. През 2016 г. преживява костномозъчна трансплантация от донор с генетичен дефект на корецепторите (CCR5 Δ 32). Поради rebound след спиране на ART се достига супресия след нейното възстановяване. След около 18 месеца ART е преустановена. Случаят е съобщен от Gupta et al. (2) на същата конференция през март 2019 г. Авторският колектив неотдавна публикува резултатите от проследяване на пациента. Вирусът е открит само в лимфни възли и CD4+T в кръвта, но неинтактен, т.е. неспособен да се размножава (3).

T. Brown и A. Castillejo са признати за излекувани. Третият пациент, т.нар. Dusseldorf пациент, е в процес на наблюдение – 49-го-

дишен мъж с HIV, получил костномозъчна трансплантация през 2013 г. по повод остра бластна левкоза от донор с генетичен дефект на корецепторите (CCR5 Δ 32). ART е преустановена през ноември 2018 г. и пациентът е с недоловими HIV нива до март 2020 (15).

При двамата пациенти, страдащи от хематологични неоплазми, излекуване е достигнато чрез комплексни рискови процедури, свързани с висок леталитет. Те са единствено оправдани при единични лица с хематологични заболявания, налагащи костномозъчна трансплантация, и неприложими при останалите HIV лица по света (16).

Ерадикацията е насочена към резервоарите и чрез „kick-and-kill“ и „block-and-lock“ стратегии. При „kick-and-kill“ различни препарати (virostat, histone deacetylase инхибитори) индуцират клетките в депата да продуцират вирусна РНК и протеини, правейки ги разпознаваеми за имунната система или имунотерапия. „Block-and-lock“ стимулира състояние на дълбока латентност на резервоарите и невъзможност за размножаване на вирусите. И двете стратегии, демонстрирали начален ефект, впоследствие се оказват неспособни да ерадикират резервоарите (17).

Авангардни стратегии относно модификацията на гените отварят нови пътища за HIV излекуване. Те включват CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) и CAR-T (chimeric antigen receptor).

CRISPR-Cas9 дава възможност за отцепване на ДНК преди провирусната интеграция (водеща до провирусна деструкция) или след тази интеграция. Xu et al. (18) за първи път демонстрират CRISPR при лечение на HIV. Авторите съобщават за 27-годишен мъж с остра лимфобластна левкоза и HIV, лекуван с химиотерапия и алогенна костномозъчна трансплантация с CRISPR-манипулирани стволови клетки за премахване на CCR5 гена. Трансплантацията води до успешна ремисия на левкозата след 19 мес. Макар и HIV да не е излекуван, 5,2-8,2% от CRISPR-манипулираните клетки персистират, няма нежелани ефекти, вкл. и

мутации. Този случай демонстрира, че по-добре генно модифициране е надежден подход за излекуване на HIV. Токсичността, високата цена на CRISPR-Cas9 и костномозъчната трансплантация, както и етични съображения ограничават широкото ѝ клинично приложение.

CAR-T технологията използва цитотоксични Т-клетки, модифицирани с екстрацелуларни компоненти да разпознават HIV епитопи и вътреклетъчни компоненти чрез сигнална индукция (19).

Ремисия

Функционалното излекуване, или ремисия без ART се очертава като по-реалистичен подход. В случая провирусната HIV ДНК се открива в кръвните клетки, но плазмена вирусемия не се доказва или е на много ниско ниво без ART. За разлика от ерадикацията вирусните резервоари не са елиминирани и има риск от реактивиране въпреки продължителна контролирана инфекция.

Съществуват 2 стратегии: а) замяна на ART с интервенции, които да се прилагат периодично или постоянно; б) индуциране на продължителен имуномедиран контрол върху HIV, напр. чрез ваксина – еднократно или с многократни бустерни дози. Въпреки многобройните проучвания засега няма терапевтична ваксина.

Elite controllers – пример за естествен имунологичен контрол

Elite controllers (long-term nonprogressors) (честота < 0,5-1%) са единични лица с HIV инфекция, но с висок брой CD4+T без ART. Вирусемия не се установява или е ниска (2000 copies/ml). Много от тях в продължение на десетилетия не прогресират и не приемат ART. Те съдържат интактен, компетентен за размножаване вирус, който се контролира от адаптивни имунни механизми (CD8+T).

Elite controllers са пример на естествен имунологичен контрол на HIV. Те са първите, които предполагат, че за постигане трайна вирусологична ремисия пълна ерадикация на резервоарите не е необходима (20).

Post treatment controllers – надежда, че ремисия е възможна

Сходно състояние на вирусен контрол се установява при т.нар. post treatment controllers (PTC). Това са лица, които след спиране на ART за определен период могат да поддържат недоловима или ниска вирусемия.

Честотата им варира според проучванията и дефиницията за устойчив контрол. В първото ретроспективно проучване – VISCONTI (viro-immunological sustained control after treatment interruption), PTC са 15% от започналите рано ART, но няма контролна група, стартирала ART в късната фаза (5). В метаанализ на PTC, проведен от CHAMP проучването (control of HIV after antiretroviral medication pause), с > 700 участници от 14 проучвания са установени 67 PTC. След 2 години половината са с потиснат вирус, а след 5 години – 20%. PTC са 13% от започналите рано терапия, и 4% от тези в хроничната фаза на инфекцията. Вероятно ранната терапия може да намали бариерата за постигане на HIV ремисия (4). За отбелязване е, че при започналите ART в най-ранните стадии на HIV (Fiebig I) не се установяват PTC. Това предполага, че известно забавяне на стартирането на ART може да доведе до по-силен имунен отговор (21).

Наличието на индивиди, които могат да поддържат супресия на вируса след спиране на ART, дава надежда, че достигане на трайна ремисия е възможно (22).

Независимо че незабавната терапия след инфектиране с HIV вероятно никога няма да доведе до излекуване при възрастните, при определени обстоятелства може да е благоприятна при перинатално инфектираните кърмачета. В случая, известен като Mississippi baby, при инфектирано in utero новородено, родено от майка с вирусемия 20 000 копия/ml, ART е започната 30 ч след раждането. ART е преустановена след 18 месеца. Детето остава в ремисия 30 месеца преди да настъпи rebound, налагащ възобновяване на ART. Този случай е показателен, че ремисия е възможна, ако лечението започне по-рано и продължи по-дълго. Вероятно обяснение е

образуването на дефектен провирус от ранната ART, по-малък брой инфектирани паметови CD4+T (23). До 2018 г. има 3 деца в ремисия, започнали рано терапия (24).

Най-обещаваща стратегия на функционално излекуване (ремисия) е потискане на HIV чрез широко неутрализиращи антитела (broadly neutralizing antibodies, bNAbs) вместо ART. Тези антитела са активни срещу много антигени от обвивката на HIV от различни вирусни щамове. При естествената HIV инфекция също се образуват bNAbs, но само при единични заразени след 2 години от инфектирането, и в малко количество, недостатъчно да неутрализират бързо размножаващия се вирус. С тях се свързва бавното прогресиране на заболяването по-късно. bNAbs, подпомагат и разрушаването на клетките в резервоарите, като се свързват с имунни клетки (16). За разлика от ART те могат теоретично да доведат до изчистване на клетките от резервоарите чрез стимулиране на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност. Свързването им с антигените активира Fc рецептора на антиген-представящите клетки и индуцира продължителен Т-клетъчен ефект („ваксинален „ефект). На модел опитни животни bNAbs (би-, тривалентни) с по-голяма потентност и продължителност (6 месеца) могат да доведат до продължи-

телен контрол на вирусите подобно на ART (25). Съществуват и редица проблеми при използването на антителата като временно потискане на вiremията, честа поява на резистентни вируси при rebound вiremия, неясен ефект върху резервоарите (26).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повечето от интервенциите за излекуване досега потвърждават безопасност или предоставят доказателство за определена концепция, но нито една самостоятелно не е довела до ерадикация или ремисия. Вероятно комбинираният подход с редуциране на резервоарите и последващ засилен имунологичен контрол ще има успех. Когато излекуването стане реалност, освен ефикасно, то трябва да е и достъпно за големия брой HIV позитивни, живеещи в развиващите страни. Изследванията от последните години предизвикват продължителен интерес към експерименталната медицина и малките начални клинични проучвания. Докато търсенето на безопасна и достъпна стратегия продължава, усилията на здравните системи трябва да продължават в насока ранно диагностициране на HIV, незабавно започване на ART и поддържане на устойчива вирусна супресия. Тези усилия досега са спасили хиляди животи без излекуване.

Библиография

1. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2009; 360 (7): 692–698.
2. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation *Nature*. 2019;568 (7751):244-248.
3. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV*. 2020;7:340-347e.
4. Namazi G, Fajnzylber JM, Aga E, et al. The control of HIV after antiretroviral medication pause (CHAMP) study: posttreatment controllers identified from 14 clinical studies. *J Infect Dis*. 2018; 218(12): 1954-1963.
5. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 2013 Mar;9(3):e1003211.
6. Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019 ;576(7787):397-405.
7. Prevention. Access Campaign. undetectable untransmittable, available at: <https://www.preventionaccess.org/consensus>
8. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
9. AVAC. PrEP watch- an initiative of AVAC. <http://www.prepwatch.org>

10. Bailon L, Mothe B, Berman L, Brander Ch. Novel Approaches Towards a Functional Cure of HIV/AIDS. *Drugs*. 2020; 80(9): 859-868.
11. Katlama C, Deeks SG, Autran B et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013;381(9883):2109-17.
12. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*. 2016;530(7588):51-56.
13. Abrahams MR, Joseph SB, Garrett N, et al. The replication-competent HIV-1 latent reservoir is primarily established near the time of therapy initiation. *Sci Transl Med*. 2019;11(513). pii: eaaw5589
14. Cohn LB, Chomont N, Deeks SG. The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):519-530.
15. Jensen BO, Knops E, Lübke N et al. Analytic treatment interruption (ATI) after allogeneic ccr5-d32 HSCT for AML in 2013. Presented at: 27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); March 8-11, 2020; Boston, Massachusetts.
16. Sengupta S, Siliciano R. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity*. 2018; 48(5): 872-89.
17. Vansant G, Bruggemans A, Janssens J et al. Block-and-lock strategies to cure HIV infection. *Viruses*. 2020 Jan; 12(1): 84.
18. Xu L, Wang J, Liu Y, et al. CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1240-1247.
19. Kuhlmann AS, Peterson CW, Kiem HP. Chimeric antigen receptor T-cell approaches to HIV cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(5):446-53.
20. Promer K, Karris MY. Current Treatment Options for HIV Elite Controllers: a Review. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2018;10(2):302-309.
21. Colby D, Chomont N, Kroon E, et al. HIV RNA rebound postinterruption in persons suppressed in Fiebig I acute HIV. Poster presented at: 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 13-16, 2017; Seattle, Washington
22. Pitman M, Lau J, McMahon J, Lewin S Barriers and strategies to achieve a cure for HIV *Lancet HIV*. 2018; 5(6): e317-e328.
23. Violari A, Cotton MF, Kuhn L et al. A child with perinatal HIV infection and long-term sustained virological control following antiretroviral treatment cessation. *Nat Commun*. 2019;10(1):412.
24. Persaud D, Gay H, Ziemniak C et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1828-35.
25. Caskey M. Broadly neutralizing antibodies for the treatment and prevention of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(1):49-55.
26. Xu L, Pegu A, Rao E, et al. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science*. 2017;358(6359):85-90.

Адрес за кореспонденция

Проф. д-р Р. Комитова, дм,
 Катедра по инфекциозни болести,
 паразитология и тропическа медицина
 Медицински факултет
 Медицински университет
 бул. "В. Априлов" 15А
 4002 Пловдив

Address for correspondence:

Prof. R. Komitova, MD, PhD
 Department of Infectious Diseases
 Parasitology and Tropical Medicine
 Medical Faculty
 Medical University
 15A V. Aprilov Blvd.
 4002 Plovdiv

ЛЕКАРСТВЕНА ПОЛИТИКА НА ЕС ОТНОСНО ВАКСИНТЕ И ТЯХНОТО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ И ОПАЗВАНЕ НА ОБЩЕСТВЕННОТО ЗДРАВЕ

А. Златарева

Медицински университет – Варна

Резюме. Ваксинирането е един от най-ефективните начини за предотвратяване на заболявания. Ваксините предпазват от над 25 инвалидизиращи или животозастрашаващи заболявания, включително морбили, полиомиелит, тетанус, дифтерия, менингит, грип, тетанус, коремен тиф и рак на шийката на матката. Към настоящия момент по-голямата част от децата по света се ваксинират навреме, но за съжаление, все още в световен мащаб има значителни части от населението, които пропускат да се ваксинират своевременно, което ги излага на сериозен риск от развитие на заболявания, от смърт, инвалидност и лошо здраве. Поради голямата значимост на проблема в настоящия обзор разглеждаме някои от основните въпроси, свързани с имунизациите, като политики в Европейския съюз в подкрепа на ваксините, доверието към ваксините и фактори, влияещи върху него, икономическите ефекти от ваксинациите и значението на ваксините за общественото здраве.

Ключови думи: ваксини/лекарствена политика, общественото здраве, превенция

EU MEDICINES POLICY ON VACCINES AND THEIR IMPORTANCE FOR THE IMPROVEMENT AND PROTECTION OF PUBLIC HEALTH

A. Zlatareva

Medical University – Varna

Abstract. Vaccination is one of the most effective ways of disease prevention. Vaccines prevent over 25 debilitating and life-threatening diseases, including measles, poliomyelitis, tetanus, diphtheria, meningitis, flu, cervical cancer and others. Currently, the majority of children throughout the world are being vaccinated on time, but unfortunately, worldwide there are still considerable parts of the society, which do not undergo timely vaccinations which exposes them to a serious risk of diseases, death, disability and poor health. Due to the problem's importance, in the current review we are tackling some of the general questions, regarding immunizations, such as EU policies supporting vaccines, trust in vaccines and factors that influence it, vaccinations' economic effects and their importance for the public health.

Key words: vaccines/drug policy, public health, prevention

ВЪВЕДЕНИЕ

Според Световната здравна организация (СЗО) ваксинирането е един от най-ефективните начини за предотвратяване на заболявания. Ваксините помагат на имунната система на тялото да разпознава и да се бори с патогени като вируси или бактерии, което

след това предпазва от болестите, които тези патогени причиняват. Ваксините предпазват от над 25 инвалидизиращи или животозастрашаващи заболявания, включително морбили, полиомиелит, тетанус, дифтерия, менингит, грип, тетанус, коремен тиф и рак на шийката на матката. Към момента по-го-

лямата част от децата по света се ваксинират навреме. За съжаление обаче, въпреки това близо 20 милиона в световен мащаб все още пропускат да се ваксинират своевременно, което ги излага на сериозен риск от развитие на заболявания, от смърт, инвалидност и лошо здраве (1).

Имунизацията е и трябва да бъде призната като основен компонент на човешкото право на здраве и отговорност на индивида, общността и държавата. Ваксинирането предотвратява ежегодно близо 2,5 млн. смъртни случая. Защитени от заплахата от ваксинаопредотвратими заболявания, имунизираните деца имат възможност да се развиват правилно и по-голям шанс да реализират пълния си потенциал. Тези предимства се увеличават допълнително чрез ваксинация в юношеска и зряла възраст. Като част от обширен пакет от интервенции за превенция и контрол на болести, ваксините и имунизацията са основна инвестиция в бъдещето на всяка една страна – а следователно и в бъдещето на света. Сега е моментът да се проявява и ангажираност за постигане на пълния потенциал на имунизацията. Колективното признаване на тази възможност накарва световната здравна общественост да поиска да се обяви Десетилетие на ваксините в съответствие с исканията, направени в резолюция WHA61.15 относно глобалната имунизационна стратегия. Визията за Десетилетието на ваксините (2011-2020 г.) е изграждането на свят, в който всички хора и общности ще се радват на живот без ваксинаопредотвратими заболявания. Мисията на Десетилетието на ваксините е да разшири до и след 2020 г. пълната полза от имунизацията за всички хора, независимо от това къде са родени, кои са или къде живеят. Глобалният план за действие за ваксините на СЗО (Global Vaccine Action Plan – GVAP), одобрен от 194 държави – членки на Световната здравна организация, потвърждава съществуващите и поставя нови цели за десетилетието, като предлага шест стратегически цели и действия, които ще подкрепят тяхното постигане, и предоставя първоначална оцен-

ка на потребностите от ресурси и възвръщаемост на инвестициите. В Приложение 1 на Global Vaccine Action Plan се обобщават препоръчителните показатели за наблюдение и оценка на напредъка по този въпрос. Освен Плана за действие, заинтересованите страни трябва да поемат и отговорност за конкретни действия, да преведат Плана за действие в подробни оперативни планове (актуализиране както на Плана за действие, така и на оперативните планове, когато се появи нова информация), завършване на развитието на отчетност в рамките на Десетилетието на ваксините (2011-2020 г.). Следва и да се мобилизират наличните ресурси, за да се гарантира, че визията за Десетилетието на ваксините ще се осъществи на практика. Постигането на това ще изисква световните и националните институции да внесат иновации и да променят начина си на работа. Миналият (XX) век в много отношения е векът на лечението, водещо до драматично намаляване на заболяемостта и смъртността с откриването и използването на антибиотиците – като един от най-големите агенти за промяна в здравето. Настоящият (XXI) век обещава да е векът на ваксините, притежаващи потенциала да изкоренят, премахнат или контролират редица сериозни животозастрашаващи или инвалидизиращи инфекциозни заболявания, като се осъзнае от цялата общественост ролята на имунизацията като основа на превантивните стратегии. Гарантирането, че визията за Десетилетието на ваксините ще стане реалност, е мощна стъпка в тази посока. Така с приемането на Global Vaccine Action Plan (GVAP) се създава рамка за превенция и предотвратяване на милиони смъртни случаи до 2020 г. чрез по-справедлив достъп до съществуващите ваксини за хората от всички общности. GVAP е продукт на международно сътрудничество и е безпрецедентно усилие, обединяващо експерти в областта на здравеопазването и имунизациите, както и заинтересовани страни. Ръководството на Фондация Бил и Мелинда Гейтс, Алианс GAVI, УНИЦЕФ, Националният институт по алергии

и инфекциозни болести на САЩ и СЗО, съвместно с всички партньори – правителства и избрани служители, здравни специалисти, академични среди, производители, глобални агенции, партньори за развитие, гражданското общество, медиите и частният сектор – се ангажират с постигането на амбициозните цели на GVAR. Привеждането и прилагането на GVAR на национално и регионално равнище обаче изисква много работа и подкрепа, за осъществяването на тази голяма и изключително важна цел – минимизирането и дори премахването на ваксинопредотвратимите болести в световен мащаб (2).

ПОЛИТИКИ В ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ В ПОДКРЕПА НА ВАКСИНИТЕ

Въпреки че политиката за ваксинация е от компетентността на националните органи, Европейският съюз играе съществена роля в координирането на политики и програми в тази област. В отговор на заплахата за общественото здраве, породена от огнища на ваксинопредотвратими заболявания, ЕС предприема действия за засилване на сътрудничеството в тази област. В 28-те държави – членки на ЕС, е проведено проучване през периода между 15 и 29 март 2019 г., обхващащо около 27 524 респонденти от различни социални и демографски групи. Те са интервюирани лице в лице у дома на майчиния си език. Изследването е поръчано от Генерална дирекция „Здраве и безопасност на храните“ на Европейската комисия (DG SANTE), като е приложена методология, ползвана в стандартните проучвания на Евробарометър, провеждани от Генералната дирекция за комуникация. Целта на проучването е да се уточнят някои основни въпроси, засягащи придържането към ваксинация, като:

- възприятията на европейците за ваксинопредотвратимите заболявания и за ефективността на ваксините;
- опитът на европейците с ваксинацията;
- нивата на познание на европейците относно ефектите на ваксините;

- отношение към значението на ваксинациите;
- европейските източници на информация за ваксините и степента, в която хората от общността им се доверяват.

Според данните от проучването повече от половината анкетирани (65%) споделят, че общопрактикуващ лекар, лекар или педиатър за тях е най-достоверният източник на информация за ваксините. Други източници се споменават само от малка част от анкетираниите. Близко четири от всеки десет (38%) респонденти смятат, че ваксинацията трябва да бъде координирана на национално ниво, докато почти толкова (36%) са на мнение, че следва да бъде координирана на международно ниво. 29% разглеждат това като нещо, което трябва да се координира на европейско ниво, докато по-малко от 1/5 (16%) са на мнение, че координацията следва да се извършва на регионално или местно ниво. Относно запознатостта на жителите на ЕС с най-разпространените ваксинопредотвратими болести данните показват, че над 1/2 от анкетираниите споменават грип (56%) и менингит (53%), докато около 4 от 10 анкетирани споменават хепатит (40%) и малко по-малко – 37% – морбили. 22% смятат, че тетанусът все още е причина за смърт, и според 17% в числото на тези заболявания следва да се включи и полиомиелитът (23).

Данните показват необходимостта от разработването на програми за превенция и профилактика от страна на медицинските специалисти и за повишаване на здравната култура на населението чрез включването и на медицински специалисти в образователните програми, тъй като нивото на доверие в получената от специалист информация е значително високо. Особено внимание следва да се отдели за здравното образование на подрастващите, тъй като те са бъдещето на Съюза и на собствените си държави и от тяхното отговорно и осъзнато поведение зависи успехът на всяка предприемана за по-продуктивен етап стратегия и интервенция. В съответствие с генералните цели на СЗО и в сътрудничество с нея, през септември 2019

г. Европейската комисия провежда среща на върха, на която се приемат *Десет действия за достигане на ваксинацията до всички*. Единодушно е мнението на Комисията, че всеки трябва да има възможност да се възползва от ваксинацията. Въпреки наличието на безопасни и ефективни ваксини обаче все още липсата на достъп, недостигът на ваксини, дезинформацията, безотговорното отношение към рисковете от болести, спадът на общественото доверие в стойността на ваксините и оттеглянето на инвеститори или намаляването на инвестиции вредят на процента на ваксинацията в световен мащаб. Ваксинирането безспорно е една от най-ефективните интервенции на общественото здраве. Ето защо стремежът на управляващите общественоздравни институции в света следва да е поддържане на трудно завоюваните ползи от ваксинацията и постигане на повече и по-добро здраве за населението. За целта е важно съществуването на ефективни и справедливи здравни системи за намаляване на вредите, причинени в резултат на заболяването и страданията, които ваксините биха могли да предотвратят. Това включва и извършване на необходимите инвестиции в научноизследователска и развойна дейност за справяне с неудовлетворени медицински нужди чрез разработване на нови ваксини и подобряване на съществуващите. Комисията формулира следните важни изводи и нужни действия, необходими за гарантиране на ваксинация за всички и ерадикация на ваксинопредотвратимите заболявания:

1. Насърчаване на глобалното политическо лидерство и ангажираност с ваксинацията и изграждане на ефективно сътрудничество и партньорства – на международни, национални, регионални и местни нива със здравните власти, здравните специалисти, гражданско общество, общности, учени и индустрия – за защита на всички навсякъде чрез устойчиво висок процент на покритие на ваксинация.
2. Всички държави следва да имат национални стратегии за имунизация, да при-

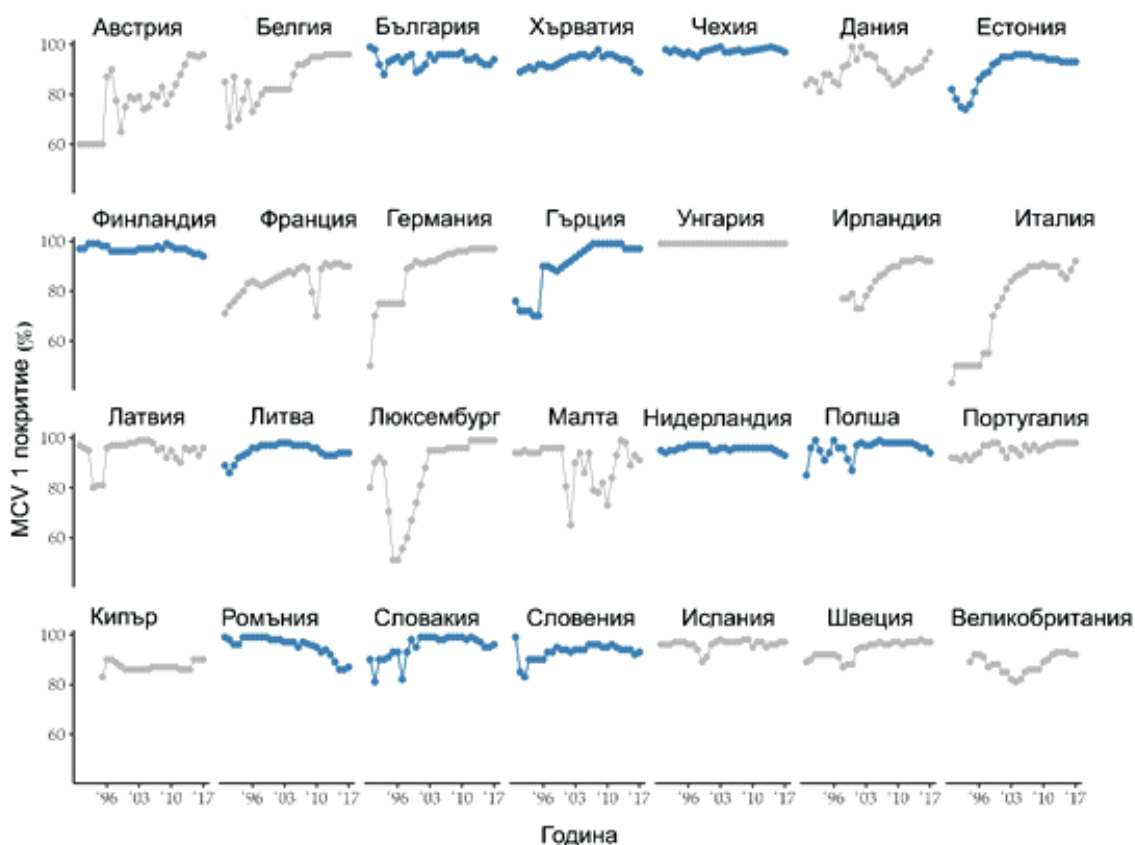
лагат и укрепват устойчивостта на финансирането в тази област, в съответствие с напредъка към универсалното здравно покритие, като не остават лица без достъп до имунизация.

3. Изграждане на системи за наблюдение на ваксинопредотвратимите болести, особено на набелязаните в глобален мащаб, като цел за елиминирание и ликвидиране.
4. Преодоляване на първопричините за разколебаването спрямо ваксините, повишаване на доверието във ваксинацията, както и проектиране и прилагане на интервенции, основани на доказателства.
5. Използване силата на цифровите технологии, за да се засили мониторингът на ефективността на ваксинационните програми.
6. Постоянни изследователски усилия за непрекъснато генериране на данни за ефективността и безопасността на ваксините и въздействието на ваксинационни програми.
7. Продължаване на усилията и инвестициите, включително нови модели на финансиране и стимулиране, в научните изследвания, развитието и иновациите за нови или подобрени устройства за ваксина и доставка.
8. Смекчаване на рисковете от недостиг на ваксина чрез подобряване на мониторинга, прогнозирането, закупуването на ваксини, системи за доставка и складиране и сътрудничество с производители и всички участници във веригата от производител през дистрибуция до потребител, както и увеличаване на съществуващия производствен капацитет.
9. Овластяване на здравните специалисти на всички нива, както и на медиите, да осигурят ефективна, прозрачна и обективна информация за обществеността в борба с невярна и подвеждаща информация, включително чрез взаимодействие със социални медийни платформи и технологични компании.
10. Привеждане и интегриране на ваксинацията в глобалните програми за здраве

и развитие чрез обновен имунизационен календар до 2030 г. (3).

През 2016 г. проучване в 67 страни, проведено от Проекта за доверие към ваксините (Vaccine Confidence Project – VCP), установява, че Европейският регион (според определението на СЗО) е с по-ниско доверие в безопасността на ваксините в сравнение с другите световни региони. Освен това Европейският регион обхваща 7 от 10-те държави с най-ниските нива на доверие по въпроси, свързани с безопасността (20), 4 от които (Франция, Гърция, Словения и Италия) са в Европейския съюз (ЕС). Отказът от ваксина нараства в много държави – членки на ЕС: между 2000 и 2017 г. рутинното имунизационно покритие с първата доза ваксина, съдържаща морбили – обикновено морбили-паро-

тит-рубеола (MMR) – намалява в 9 държави – членки на ЕС, и от 2010 г. насам според оценките за покритие на СЗО, СЗО-УНИЦЕФ от 2017 г. техният брой се е увеличил до 12 (фиг. 1). През 2017 г. потвърдените случаи на морбили са с най-високи нива след 2010 г. От 9422 случая, регистрирани през 2010 г., 86% са регистрирани във Франция, Гърция, Италия, Румъния или Великобритания (WHO-UNICEF, 2017), страни, чийто процент на имунизация с първа доза ваксина срещу морбили е под прага, необходим за постигане на стаден имунитет (93-95%) (21). Понастоящем 17 държави – членки на ЕС, имат ваксинация срещу морбили над тези, гарантиращи стаден имунитет. Осем от тези страни обаче (България, Финландия, Гърция, Литва, Полша, Словакия и Испания) са с тенденция за



Фиг. 1. Редуциране на покритието с ваксинация против морбили в ЕС. От 2010 г. обхватът на MCV1 (първа доза от ваксина, съдържаща морбили като MMR) се понижава в 12 държави от ЕС (сини диаграми): България, Хърватия, Чехия, Естония, Финландия, Гърция, Литва, Нидерландия, Полша, Румъния, Словакия и Словения (по данни от WHO, WHO-UNICEF покритие, 2017)

намаляване на процента на имунизации от 2010 г. насам.

Стадният имунитет е важна концепция, която се свързва с ваксинирането. Контролът и елиминирането на болестта, както и защитата на хората, които не се ваксинират поради възрастта или заболяването си, изискват поне 95% обхват на ваксинирането. По този начин ваксинирането е въпрос на солидарност, при който решенията на отделния индивид засягат безопасността на цялата популация на ЕС (21, 22).

През март 2019 г. е изготвена т.нар. Пътна карта за изпълнение на действията от Европейската комисия, основана на съобщение на Комисията и Препоръки на Съвета за засилване на сътрудничество в общността за преодоляване на негативните тенденции и борба с ваксинопредотвратимите заболявания. Набелязани са редица необходими действия и срокове за тяхното изпълнение с хоризонт до 2022 г. (23).

ДОВЕРИЕТО КЪМ ВАКСИНТЕ И ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ НЕГО

При съвременната визия, касаеща отношението към ваксините спрямо лекарствената терапия, в сферата на лекарствената политика следва да се има предвид икономическото въздействие на ваксините върху правителствата, обществото и отделните семейства в частност. Възникналите понастоящем анти-ваксърски настроения сред различни слоеве от населението в страните от ЕС водят до тежки икономически последици при възникването на мощни епидемиологични кризи с различни заразни заболявания в регионален, национален и световен мащаб. Доверието в ефективността и безопасността на ваксините е доверие и в здравната система, която ги доставя. Доверието спрямо ваксините се отнася до убеждението, че имунизациите и ваксинациите обслужват най-добрите здравни интереси на обществеността и нейните членове (4). Това разбиране обаче е разколебано в глобален мащаб. Редица изследователи проучват факторите, влияещи върху общест-

веното мнение и водещи до разколебаване спрямо ваксините. Т. Callaghan и сътр. проучват мненията на 4010 американски родители, за да установят психологическите фактори при тях, довели до решението за отлагане на ваксинацията в детска възраст. Техните изводи показват, че най-често в основата за търсене на алтернативи на ваксинацията, както и за отлагането ѝ стоят психични състояния като конспиративно мислене и страх от инжекции (5).

Общественото доверие във ваксинацията е от основно значение за осигуряване на високо ниво на покритие с ваксини сред населението и означава и доверие спрямо доставчиците на здравни услуги и провежданата здравна политика (6). Общественото доверие в медицинските изследвания върху детските ваксини и тяхната безопасност спада поради някои колебаещи се становища и изказани в публичното пространство мнения за връзката на някои ваксини с различни видове други заболявания, като например аутизъм. Проучване, проведено през 2017 г. в САЩ, обаче показва, че информацията, предоставяна от лекарите изследователи за въздействието на ваксината срещу морбили, паротит и рубеола върху здравето, оказва влияние върху общественото мнение за формиране на по-скоро положителна, отколкото отрицателна нагласа по проблема. Повече американци например според данните от това проучване се доверяват на информация по тази тема, предоставяна от лекари и учени, отколкото от лидери във фармацевтичната индустрия, от хора от холистични или алтернативни здравни групи, новинарски медии и др., тъй като според тях е налице широк консенсус сред медицинските учени, че ваксината MMR е безопасна за здрави деца. Публичните възприятия относно схващанията на учените медици за ваксината също са положителни. Близо 1/2 американци смятат, че учените медици разбират много добре рисковете за здравето и ползите от подобни ваксини, докато почти равна част оценяват разбирането им като „сравнително добро“, и едва малцина

изказват мнение, че медицинските учени изобщо не разбират последиците за здравето от MMR ваксина или не ги разбират твърде добре. Над половината американци в това проучване гледат положително на медицинските изследвания за безопасността на ваксините, споделяйки мнението, че най-добрите интереси на детското здраве и най-добрите налични научни доказателства влияят на научните изследвания през повечето време. За сравнение, все по-малко хора смятат, че желанието на изследователите да помогнат на свързани индустрии или да подобрят кариерата си, влияе върху медицинските изследвания на ваксините. Съществуват обаче значителни различия в обществените възгледи относно медицинските изследователи. Хората с високи познания за науката, базирани на индекс от 9 въпроса за науката, имат по-положителни възгледи спрямо медицинските учени и техните изследвания на ваксините, отколкото по-слабо запознатите с науката. Съществува подобна, макар и по-слабо изразена, тенденция хората, които се грижат по-задълбочено за проблемите с ваксините за деца, да виждат медицинските учени в по-положителна светлина. Има скромни различия в доверието в зависимост от възрастта на анкетираните, като по-младите лица са малко по-скептични от по-възрастните поколения по отношение на учените и медицинските изследвания. Статистическите модели показват, че възрастните хора на ≥ 65 години са винаги по-склонни на положителни възгледи спрямо медицинските учени и техните изследвания върху детските ваксини от лицата във възрастовия диапазон от 18 до 29 години, при контрол за демографските, образователните и политическите фактори (21). Като цяло обаче, повечето американци подкрепят ролята на медицинските учени, когато се вземат политически решения, свързани с ваксините за деца (21).

В друго изследване се отбелязва, че доверието на обществото в имунизацията е все по-важен глобален здравен проблем. Загубата на доверие във ваксините и имунизацион-

ните програми може да доведе до нежелание и отказ за поставяне на ваксина, а оттам и до риск за епидемии от болести. Националните и международните здравни специалисти, занимаващи се с проблемите на имунизацията, призовават за по-добър мониторинг на доверието спрямо ваксините, за да се идентифицират възникващите проблеми, преди да са се превърнали в криза (20). Като цяло настроението към ваксинациите е положително във всички 67 страни, проучени от Heidi J. Larson и кол., но има големи различия между държавите и между отделните региони по света. Нагласите, свързани с безопасността на ваксините, са особено отрицателни в европейския регион, като 41% от анкетираните във Франция и 36% от анкетираните в Босна и Херцеговина твърдят, че не са съгласни, че ваксините са безопасни (в сравнение с глобална средна стойност от 13%). Най-старата възрастова група (65+) и римокатолиците (сред всички анкетирани религии) са свързани с положителни възгледи относно ваксините и тяхната безопасност, докато регионът на Западния Тих океан отчита най-високото ниво на религиозна несъвместимост с ваксините. Страните с високи нива на образование и добър достъп до здравни услуги са свързани с по-ниски проценти на положителни настроения, което сочи обезпокояваща тенденция за възникваща обратна зависимост между антиваксерските настроения и социално-икономическия статус (21).

В доклада „Състояние на доверието във ваксините в ЕС“ се обръща специално внимание на ваксините срещу морбили и сезонен грип. Установява се, че като цяло европейските граждани смятат ваксините за безопасни, но по-възрастните с по-високо образование често имат по-голямо доверие от по-младите и по-слабо образованите лица. Нивото на доверие във ваксините не е еднакво във всички страни на ЕС. В Португалия, Дания и Испания се откриват най-високите средни нива на доверие в сравнение с най-ниските нива в България, Латвия и Франция. Например хората, които са убедени, че ваксините

са безопасни, са 69,9% във Франция и 66,3% в България (82,1% за целия ЕС). 85,6% от словациите спрямо 78,4% от българите смятат ваксините за важни (90% за целия ЕС). Възгледът за ефективността на ваксините се потвърждава от 74,9% от населението на Полша и от 72,7% в България (86,5% за целия ЕС). Според данните почти половината граждани на ЕС (48%) страдат от погрешно убеждение, че ваксините често водят до сериозни нежелани реакции, а до 29% – че ваксините са от значение само в детска възраст. Липсата на познания по въпросите, свързани с ваксинирането, се изразява както в недостатъчната информираност, че ваксините се подлагат на подробни тестове, преди да бъдат разрешени за употреба, така и в убеждението на една част от европейците, че ваксините натоварват имунната система и че те самите могат да предизвикат заболяването, срещу което действат. Същевременно значително повече хората разбират, че ваксините са ефективни за предотвратяване на заболяванията (85%) и че са важни, за да бъдат защитени останалите индивиди в обществото (88%), което потвърждава нивото на солидарност (22).

Разбирането на двигателите на доверието във ваксините при наличие на доставки, достъп и информация включва разбирането на фактори, основаващи се на убеждения, които могат да имат силни местни и контекстуални корени и може да варират във времето и според съответния вид ваксина. Често се повдига въпросът за необходимостта от спазването на имунизационния календар на страната, тъй като доказани във времето ваксинации имат потенциала при натрупването на съответния стаден имунитет да предотвратяват бум на остри заразни заболявания (например морбили, туберкулоза), както и редица други заболявания, които са способни да предизвикат тежки животозастрашаващи или инвалидизащи състояния.

ИКОНОМИЧЕСКИТЕ ЕФЕКТИ ОТ ВАКСИНАЦИИТЕ

Икономическите ефекти от ваксинациите са изключително важни за спестяването от ненужни разходи за лечение на ваксинапредотвратими заболявания особено за икономически по-слабите здравни системи, страдащи и без друго от недофинансиране на системата. Ваксините, предотвратяващи заболявания, имат икономическо въздействие, защото:

- Превенцията намалява разходите на местните здравни фондове, особено за лечение на рак, свързан с HPV ваксина. Ваксините могат да намалят преките (за лечение и болничен престой) и косвените разходи (за покриване на болнични отпуски, риск от загуба на работа), когато са свързани с местния бюджет за здравеопазване. Ваксините, с които могат да се предотвратят редица болестни състояния, засягат отделното семейство, ангажирайки неговите членове да се грижат за болните си роднини. Освен това има социални и икономически последици за всички, участващи в процеса.
- България е страната от ЕС с най-кратка продължителност на живота на населението. Ваксините, особено HPV, допринасят за по-висока продължителност на живота и по-високо качество на живот.
- ЕС претърпява сериозна демографска криза. Ракът на маточната шийка засяга жени в млада детеродна възраст (20-45 години), т.е. предотвратяването на това заболяване дава и своя голям принос в борба с демографската криза.
- Икономиката на ЕС ще се възползва от наличието на здрави жени и мъже в активна възраст, като по този начин ще увеличи БВП.

ЗНАЧЕНИЕ НА ВАКСИНИТЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕ

Естествено, освен икономическите последиствия от огромно значение е и въздействието на ваксинациите върху здравето на хора-

та, като тук следва да се отбележи важният принцип – **Предотвратявайте предотвратимото** – отговорността за живота на децата е не само в ръцете на техните родители, но и в училищата, които изграждат осъзнатост и подкрепят личния съзнателен избор. От значение е да се привлекат всички възможни ресурси за справяне с антиваксьорските настроения и за обучение и консултиране на населението относно важността и значението за детското здраве от спазването на ваксинационния календар за техните деца. Тук е мястото не само за експертите лекари, но и за психолог, който да обсъди тази тема с родителите.

Над 35 години след доказването на причинната връзка между папиломавирусите (HPV) и цервикалния карцином при човека и над 10-12 години от създаване на първата ваксина против HPV инфекции вече в световен мащаб има събрани достатъчно данни, въз основа на които да може да се оценят промените в разпространението на HPV и на свързаните с него преканцерози, както и влиянието на ваксината върху тези промени. Редица проучвания потвърждават участието на HPV в етиологията и патогенезата и на други карциноми – аногенитални, орофарингеални, кожни – при мъже и жени. Съгласно актуализираните препоръки на Световната здравна организация от 2017 г. се препоръчва прилагане на 2 дози HPV ваксина за момичета на 9-14-годишна възраст във всички държави, в които превенцията на цервикалния карцином е приоритет на общественото здраве и въвеждането ѝ е осъществимо и устойчиво. HPV ваксините осигурят протекция срещу HPV-свързаните инфекции и преканцерози на подрастващите, докато дойде време да бъдат включени в скрининговите програми. Резултатите от проучвания показват, че наличните понастоящем ваксини осигуряват 90-100% протекция срещу HPV инфекции (основно HPV 16 и 18) и свързаните с тях преканцерози при 15-26-годишни жени, които не са инфектирани преди имунизацията (7, 8, 9). Чрез различни програми за прилагане до

средата на 2017 г. ваксината е въведена в 83 страни, като между тях обхватът ѝ силно варира (от 8% до 98%). Въпреки използването на различни методологии, източници на данни и дефиниции, средното покритие е недостатъчно – 61%. Установено е, че за елиминация на инфекцията в дадена страна обхватът следва да е 80% (9, 10).

Въпреки достатъчността на данните за безопасност на ваксината срещу HPV, единични случаи за временна (непричинна) връзка, неоснована на факти, се тиражират из социалните мрежи (Facebook, Twitter). От тази ненаучна информация се възползват различни антиваксьорски движения, засилвайки колебанието на майките. Това е сред основните причини за значителен имунизационен спад в редица страни с първоначално високо покритие – Колумбия, Япония, Дания, Шотландия (11). Макар в България да са осигурени публични средства и да е налице Национална програма за първична профилактика на рак на маточната шийка, все още ваксиналното покритие не е на нужното ниво и е доста ниско (9).

Редица наши и чужди изследователи разглеждат нагласите на обществото спрямо различни видове ваксини и отбелязват голямото значение на ваксинациите за съхраняването на общото здраве и за превенцията на редица ваксинопредотвратими заболявания. Имунизациите спрямо грипните заболявания са едни от дискутираните в последно време. Грипът е силно заразно заболяване, поразяващо всички възрастови групи, като с висок риск от сериозни усложнения и смърт са хората в напреднала възраст, малките деца и лицата, страдащи от редица хронични заболявания (12, 13, 14, 15). Съвременните противогрипни ваксини са базово средство, спомагащо да се профилактира сезонният грип и да се редуцират заболяемостта, смъртността и тежките усложнения, предизвикани от него (16, 17). Ефективността и безопасността на наличните антигрипни ваксини са се доказали в досега над 60-годишното им приложение за превенция от циркулиращите ежегодно

грипни вируси. Между 70 и 90% от грипните заболявания са предотвратими ваксинно при здрави лица. От особено значение е обаче, че до 60% има възможност да се редуцират грипните заболявания при по-заstraшените от усложнения пациенти в напреднала възраст, а леталните случаи при тях да се понижат до 80%. Следва да се отбележи и че от изключително значение е превенцията от грипните заболявания при страдащите от хронични и автоимунни заболявания, като е важно да добавим и значението за запазването на здравното състояние и на техните близки и грижещите се за тях, тъй като предотвратяването на грипните заболявания при тази особено уязвима част от пациентите и при близките им чрез противогрипна ваксинация ще спомогне не само да се запази доброто здраве на самите хронично болни лица, но и ще предотврати възможността грижещите се за тях да станат преносител и виновник за влошаване на състоянието им.

Във всички държави от Европейския съюз (ЕС) имунизацията срещу циркулиращите грипни вируси е препоръчителна както за хронично болните, така и за здравните специалисти (17). Не бива да се забравя, че поради спецификата на своята работа здравните специалисти се излагат на повишен риск от заразяване, ето защо противогрипната имунизация би защитила и тях, и пациентите им. Така посредством противогрипните ваксини опасността от избухване на епидемични взривове би била сведена до минимум. Наред с останалите (задължителни според имунизационния календар на страната ни) ваксинации противогрипна ваксинация (сезонно) на работещите в здравеопазването се свързва с приоритетни програми и общественоздравни политики – напр. превенция и контрол на инфекциите, безопасност на труда, грижа за пациентите. Освен това, както отбелязват и изследователите по темата не само в България, но и в Европа (15, 18, 19), понеже най-надежден източник на свързаната със здравето информация за пациентите определено са здравните специалисти – то

пристъпването от тяхна страна към ежегодна ваксинация против циркулиращите сезонни грипни вируси ще е подтик и стимул за нарастване на ваксиналния обхват сред други приоритетни групи (19). За нашата страна тези имунизации (срещу грип) не са задължителни, а препоръчителни, а самата ваксина и поставянето ѝ са за сметка на пациента (т.е. не се покриват от здравноосигурителната каса). Вероятно и по тази причина в страна ни употребата на противогрипни ваксини не е особено популярна и сме на едно от последните места в Европа – например за периода 2015-2016 г. Има спад на търсенето от страна на пациентите и продадените ваксини са едва 2,25 дози на 100 души (15). Данни за имунизационния обхват на практика няма, така че не е известно каква част от хората в напреднала възраст, от хронично болните или от медицинския персонал са ваксинирани през цитирания сезон (15).

През 2019 г. във връзка с Националната програма за подобряване на ваксинопрофилактиката на сезонния грип 2019-2022 г., приета с Решение № 6 от 10 януари 2019 г. на Министерския съвет на Република България, Националната здравноосигурителна каса поема заплащането на противогрипни ваксини за целева група пациенти – лица, навършили 65 години към момента на имунизацията. Срокът за извършване на имунизациите е ежегодно от 1 октомври до 31 декември. В указанията за реда относно предписването, отпускането, отчитането и заплащането на отпусканите по тази програма ваксини се посочва също, че ОПЛ следва при прилагане на ваксината да информира пациента за ползите от ваксините, рисковете от даденото инфекциозно заболяване и усложненията от него, както за показанията на прилаганата ваксина, за противопоказанията, евентуалните нежелани реакции и лекарствените взаимодействия с други, приемани от пациента медикаменти. Средствата за осигуряването на изпълнението на Националната програма са за сметка на утвърдения бюджет на Министерството на здравеопазването за съответната година, като МЗ транс-

ферира към НЗОК необходимите средства за ваксинапрофилактиката на грипните заболявания за целевите групи пациенти.

ИЗВОДИ

Известното дотук налага да се предприемат стъпки към разработването на успешни програми за превенция и популяризация на имунизациите (и то не само за сезонен грип, но и за останалите ваксинапредотвратими болести). Нужно е подобни програми да се базират на вникване в движещите сили и бариерите за ваксинация сред населението и здравните специалисти. Тук значима роля могат да имат промяната на поведението на работещите в първичната здравна помощ, които са натоварени с основните задачи, свързани с профилактиката на заболяванията, и които са с най-пряк контакт с пациентите.

Неслучайно и ключовото послание в речта на Von der Leyen е превенция. “Първият проблем, който трябва да обсъдим, е превенцията” – изтъква тя – тъй като превенцията е най-доброто налично за момента лекарство. Науката ни казва, че 40% от случаите на рак са предотвратими. И въпреки това само 3% от бюджетите за здравеопазване отиват в профилактика.

Обхватът на потенциалните действия е невероятно широк – и затова тази обществена консултация ще бъде от съществено значение. Освен това тя обръща внимание и на факта, че ранната диагноза или ваксинацията могат да спасят живот, тъй като ежегодно към 15 000 европейски жени загиват поради рак на маточната шийка. ... Това не трябва да се случва! Този тумор може да бъде победен! Въпрос на редовен скрининг е! Има ваксинация срещу човешкия папиломен вирус. Искам да видя всеки от нас да има достъп до прегледи и ваксинации! Можем да покрием 100% от населението. И бих искала да обсъдим с вас как можем да постигнем тази цел.“

По думите на Стела Кириакидес в Европейския съюз следва да се дискутира и да се работи върху равенството, защото това е пътят да се подобри качеството на европейските здравни системи и да се достигне до адекватните и нужни на общественото здраве схеми за профилактика, гарантиращи здравето и живота на толкова много хора. А за да се направи повече по отношение на превенцията в здравеопазването, следва да се изтъкне необходимостта от увеличаване на обхвата на ваксинацията.

Библиография

1. WHO. Vaccines. Available at: <https://www.who.int/topics/vaccines/en/>
2. WHO. Global Vaccine Action Plan 2011-2020 Available at: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_Introduction_and_Immunization_Landscape_Today.pdf?ua=1.
3. Ten Actions Towards Vaccination for All. GLOBAL VACCINATION SUMMIT, BRUSSELS, 12 SEPTEMBER 2019. European Commission & WNO. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/10actions_en.pdf.
4. Vaccine Confidence Project. 2015.
5. Callaghan T, Motta M, Sylvester S et al. Parent psychology and the decision to delay childhood vaccination. Soc Sci Med. 2019;238:112407. doi:10.1016/j.socscimed.2019.112407.
6. Larson H, De Figueiredo A, Karaflakis E, Rawal M. STATE OF VACCINE CONFIDENCE IN THE EU 2018. A report for the European Commission. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018.
7. Angioli R, Lopez S, Aloisi A et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;102: 65-72.
8. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
9. Комитова Р, Кеворкян А, Учикова Е, Владов К. HPV ваксина – втората противоракова ваксина в света. Обща медицина, 2019, 21(5): 71-79.
10. Brisson M, Benard E, Drolet M et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papilloma-virus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health. 2016;1:e8e17.
11. Brotherton J, Bloem P. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018; 47:42e58.
12. Factsheets. ECDC. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/basic_facts.aspx.

13. Influenza (Seasonal). Fact Sheet. WHO, November 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
14. Seasonal Influenza: Flu Basics. CDC. <http://www.cdc.gov/flu/about/disease/index.htm>
15. Димитрова В, Георгиева Т, Минкова А и др. Изследване на нагласите на общопрактикуващите лекари в България към грипните ваксини. *Обща мед.*, 2017, 19(3):3-7.
16. Григоров Е. Ваксините в България – проучване на възможностите за приложението им в различни възрасти. *Обща мед.*, 2013, 15(4), 26-31.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons: 2007–2008 to 2014–2015. Stockholm: ECDC; 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-vaccination-2007%E2%80%932008-to-2014%E2%80%932015.pdf>.
18. Opstelten W et al. Influenza immunization of Dutch general Practitioners: vaccination rate and attitudes towards vaccination. *Vaccine*, 2008, 26(47), 5918-5921.
19. Tailoring Immunization Programmes for Seasonal Influenza. (TIP FLU). A guide for increasing health care workers' uptake of seasonal influenza vaccination. WHO, 2015. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/290851/TIPGUIDEFINAL.pdf?ua=1.
20. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 2016;12:295-301. doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
21. https://www.pewresearch.org/internet/wp-content/uploads/sites/9/2017/02/PS_2017.02.02_Vaccines_FINAL.pdf.
22. European Commission. State of health in the EU: companion report 2019. Publications Office of the European Union. ISBN 978-92-76-10194-9.
23. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2019-2022_roadmap_en.pdf.
24. Special Eurobarometer 488. Europeans' attitudes towards vaccination. March 2019.

Адрес за кореспонденция

Д-р Албена Златарева
Медицински университет
9000 Варна

Address for correspondence:

Albena Zlatareva, MD
Medical University
9000 Varna

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Общи изисквания:

Изискванията към авторите на сп. „Съвременна медицина“ са съобразени с „Единните изисквания към ръкописите, представяни на биомедицинските списания: писане и редакция на биомедицинска публикация“, предложени през 2007 г. от международен комитет от редактори на медицински списания. (www.ICMJE.org). Приемат се за печат материали, които не са публикувани в писмен или електронен вид и не са дадени за печат в друго издание. Прилага се декларация (www.medunion-bg.org/subpagesspisanie.aspx?id=2). Всички съавтори следва да удостоверят съгласието си за публикация на предлагания материал. Авторът, посочен за контакт, е задължен да съгласува с всички съавтори препоръките за корекции. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описаните в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените етични стандарти относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора и опитни животни. Не трябва да се упоменават пациенти с техните имена, инициали или снимков материал, на който могат да бъдат разпознати. Предложените материали се публикуват след одобряване и рецензиране от Редакционната колегия.

Технически изисквания:

Материалите се представят в електронен вид (e-mail, CD или USB-флаш, написани с името на първия автор и заглавието).

- За оригинална статия и кратко съобщение: **ВЪВЕДЕНИЕ, ЦЕЛ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ, РЕЗУЛТАТИ, ОБСЪЖДАНЕ, ИЗВОДИ;**
- Обзорите започват с **ВЪВЕДЕНИЕ**, а останалата част от текста се разделя структурно по преценка на авторите;
- **РЕЗЮМЕТАТА** към оригиналните статии, кратките съобщения и обзорите повтарят съответната структура; Материалът е с включени заглавия, автори и работно място, резюмета, ключови думи, адрес за контакти (всичко дотук на български и английски език), текст и библиография.

Публикувани материали в рубриките:	Максимален обем страници:
Оригинални статии	12
Обзори	15
Кратки съобщения	5
Форум (писма до редакцията)	1

- **Заглавие** – без съкращения;
- **Автори** – фамилия и инициали на името. При автори, работещи на различни места, се използват цифрови индекси, поставени след фамилното име на съответния автор и пред наименованието на местоработата му (нов ред);
- **Резюме** – до 300 думи, обобщаващо най-същественото в оригиналната статия, обзора или краткото съобщение;
- **Ключови думи** – до 7-8, на български и на английски език;
- **Адрес за контакти** – име, пощенски адрес, телефонен номер и e-mail адрес (по желание) на отговорния автор;
- **Основен текст** – на български език. Желателно е да се избягват чуждиците, когато е възможно. Допуска се използването на общоприети съкращения, които следват цялостното наименование – там, където то се появява за първи път. Библиографските източници се цитират в края на съответното изречение, с поредния номер от библиографията, изписан в кръгли скоби. Мерните единици следва да са в системата SI.
- Илюстрациите включват таблици, схеми, формули (Power Point или Word), фигури, снимки JPEG или PDF формат;
- **Библиография** – изписване на оригиналния език и подредба според последователността на цитиране на източника в текста. За цитираната литература на български език се изброяват всички автори, а за тези на латиница – трима, следвани от et al. Препоръчително е цитиране на българските автори, работили в съответната област, и броят цитирани източници за обзорните материали да е между 30 и 60.
- *Статии от списание:* Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример:* Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 1981, 27(1), 197-201.
- *Публикации от сборник:* Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример:* Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 2nd ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 1996, 109-122.
- *Книги:* Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример:* Шейтанов Й. Системни васкулити. С., ЦИМ, 1997, 8-11.



- **Благодарности** – в края на материала авторите могат да изкажат благодарност към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ.

Статистическа обработка:

- Статистическите методи трябва да се описват достатъчно подробно, така че информираният читател, който има достъп до оригиналните данни, да може да провери представените резултати.
- Резултатите трябва да се представят количествено (когато е възможно) чрез подходящи индикатори за грешката на измерване или неопределеност (например доверителни интервали).
- Да се избягва използването единствено на r -стойности при проверката на хипотези, тъй като този подход не дава достатъчно количествена информация. Желателно е да се посочват точните r -стойности, заедно с подходящите доверителни интервали.
- Трябва да се посочва точно целевата популация, за която ще се отнасят изводите, както и критериите за подбор на участниците в експеримента. В този

случай трябва да се посочи и начинът на рандомизация. Броят на измерванията (обемът на извадката) задължително се посочва и се обосновава начинът на изчисляването.

- Цитират се стандартни източници на подобни проучвания и статистическият анализ.
- Трябва да се посочат статистическите програми, с които е извършен анализът.
- При обобщаването на данните в раздел „Резултати“ трябва да се посочват и статистическите методи, използвани при анализа.
- Броят на таблиците и графиките да се ограничава до необходимия за списанието и аргументирането на резултатите.
- Да се избягва дублирането на информация (едни и същи данни, представени като таблица и фигура; в текста и в илюстрация; с повече от един тип анализ).
- Да се дефинират еднозначно използваните статистически термини, съкращения, символи.

Препоръчително е авторите (поне един от колектива) да подкрепят списанието чрез годишен абонамент в редакцията.