

FACTORII CLINICI ȘI IMUNOLOGICI PREDICTIVI AI EȘECULUI TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI PULMONARE

Evelina LESNIC¹, Serghei GHINDA², Aurelia USTIAN¹,

¹ Catedra Pneumoftiziologie, IP USMF
Nicolae Testemițanu,

² Laboratorul de Imunologie și Alergologie,
IMSP IFP Chiril Draganiuc

Summary

Clinical and immunological predictive factors for anti-tuberculosis pulmonary treatment failure

Moldova reports the biggest incidence of tuberculosis and the lowest success treatment rate among European region countries. The most of patients, 90%, the anti-tuberculosis treatment failure, is correlated with social risk factors (social, economical low status, social-epidemiological category of the population) and biological factors (young age, male sex, some physiological conditions, associated diseases). Clinical factors (extensive clinical radiological forms, chronic evolution, multiple immune disturbances), therapeutical factors (empiric treatment of multidrug-resistant tuberculosis, treatment interruptions, individualised treatment) and administrative factors (interrupted supply, suboptimal treatment quality) prevails in regions with deficiencies in health care delivery. Stereotypic, non-adherent to treatment behaviour of patients is associated with all related factors. Risk factors association values more evident than the severity of an one risk factor. Assessment of clinical and immunological risk factors for anti-tuberculosis treatment failure is important before initiation of the anti-tuberculosis treatment, for establishing of risk reduction measures and increasing success rate.

Keywords: tuberculosis, immune reactivity, treatment failure, risk factors

Резюме

Клинические и иммунологические предиктивные факторы риска неудачного лечения туберкулеза легких

Молдова подтверждает самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом (114,3/100.000), самый низкий уровень эффективности результата лечения (52,3%) и самый высокий уровень неудачного лечения туберкулеза легких (2009-6,2%, 2010-19,6%, 2011-3,6%) в Европейском Регионе. У 90% процентов больных неудачное лечение коррелируется с социальными факторами (низкий социально-экономический статус, отягощенные соц-эпидемиологические группы населения) и с биологическими факторами (молодой возраст, мужской пол и некоторые физиологические кондиции репродуктивного возраста, ассоциированные болезни). Клинические факторы риска (тяжелые формы с хроническим течением), терапевтические факторы риска (эмпирическая терапия больных с резистентным туберкулезом, прерывание лечения, индивидуализация стандартного лечения) и административные фак-

торы риска (субоптимальное качество и истекший срок препаратов, некачественные меры сохранения) преобладают в регионах с плохим административным руководством. Ассоциация факторов риска приобретает большие значимости, чем интенсивность одного фактора риска. Оценка клинических и иммунологических факторов риска до начала лечения необходима для управления мерами по улучшению качества лечения.

Ключевые слова: туберкулез, иммунная реактивность, факторы риска, неудачное лечение

Introducere

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice al oricărui stat. Conform raportului OMS pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de TB, corespunzător unei prevalențe de 178/100.000 populație, și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese, 455.000 fiind HIV pozitive [4]. Creșterea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii '90, odată cu debutul crizei socioeconomice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice în rândurile populației. În 2001 a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei (PNCT), care a demarat printr-un proiect-pilot în mun. Chișinău și a fost extins în întreaga țară în 2005 [2]. La baza PNCT stau 2 principii: depistarea a cel puțin 70% din cazurile noi prin microscopia sputei și atingerea ratei de 85% a succesului terapeutic.

În pofida tuturor intervențiilor realizate de Guvern și de Ministerul Sănătății, niciunul din obiective nu a fost atins [4]. Astfel, o treime din cazurile depistate revin celor mai contagioase forme, și anume: cota-parte de 37,4% revine cazurilor cu microscopia sputei pozitivă, iar cota de 38,0% – cazurilor cu forme distructive ale parenchimului pulmonar (înregistrate în 2011), iar ratele succesului terapeutic se mențin constant la cele mai mici valori înregistrate în Regiunea Europeană (rata maximă în 2006 – 62%, de atunci având o tendiță de scădere: 57,8% în 2008, 57,3% în 2009, 52,3% în 2010, 53,4% în 2011). Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,4% și abandonului: 2011 – 7,7% [1]. Cauzele ratelor crescute ale eșecului terapeutic includ mai mulți factori: biologici și clinici; imunogenetici; terapeutici și farmacologici; administrativi; social-epidemiologici [2].

Factorii biologici și clinici sunt: vârsta cu risc fiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, bolile asociate procesului specific [5]. S-a raportat că vârsta tânără conferă un risc mare de eșec din cauza particularităților socioeconomice agravante la 90% din bolnavii tineri: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă

din penitenciare. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, precum sarcina, lactația, sunt factori de risc pentru eșec la gravida bolnavă de TB. Studiile de complianță terapeutică relatează despre frecvențele întreruperi ale tratamentului de către gravidă, din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB [2]. Anumite comorbidități ca: sindromul imunodeficienței dobândite prin infecția HIV și patologiiile sistemului limfoganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin) sau sindromul secundar tratatamentului cronic cu corticosteroizi și imunomodulatoare (blocații TNF-alfa), bolile respiratorii nespecifice cronice, maladiile aparatului digestiv, patologiiile infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tipurile I, II), bolile renale cronice, patologiiile sistemului nervos central și cele psihiatrice sunt factori ce contribuie la eșec. Aceste patologii scad reactivitatea imună și rezistența nespecifică, reduc concentrația și bioavailabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea tratamentului, predispun spre aderență redusă și, ca urmare, conferă un risc crescut de eșec terapeutic [6].

Factorii clinici țin de particularitățile clinico-radiologice ale bolii: formele clinice extinse, cu afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, diseminarea extinsă sau generalizată a infecției, asocierea complicațiilor cu caracter de urgență (hemoptizii, pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax).

Imunitatea mediată celular, definită ca hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției bolii [6]. S-a determinat ca evoluția acut progresivă a TB, cu distrucții parenchimoase extinse și multiple focare de diseminare, duce la rezultate scăzute ale tratamentului și în majoritatea cazurilor e determinată de tulburările sistemului imun: deficitul răspunsului imun celular prin limfopenia limfocitelor T, deficitul subpopulațiilor CD4, CD8, CD72, inversarea raportului limfocitelor T helper/limfocitelor T supresor, creșterea numărului monocitelor, hiperactivitatea limfocitelor B, eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresarea procesului tuberculos, apariția distrucțiilor masive parenchimoase și eșecul terapeutic [7]. Asocierea factorilor de risc conferă risc mai mare decât severitatea unui singur factor. Studiul factorilor predictivi ai eșecului este important înaintea inițierii tratamentului fiecărui pacient cu TB, pentru aplicarea măsurilor de reducere a intensității riscurilor și creșterea eficacității terapeutice.

Scopul studiului a fost evaluarea factorilor clinici și imunologici predictivi ai eșecului în tratamentul tuberculozei pulmonare. Obiectivele: 1) studierea

caracteristicilor generale, particularităților de depistare, manifestărilor clinice și aspectelor radiologice ale bolnavilor de TB pulmonară cu eșec terapeutic; 2) evaluarea statutului imun al bolnavilor de TB pulmonară cu eșec terapeutic în funcție de administrarea tratamentului antituberculos; 3) stabilirea factorilor predictivi ai dezvoltării eșecului terapeutic.

Material și metode

Lucrarea a fost compartimentată într-un studiu clinic și un studiu imunologic. Studiul clinic a fost selectiv, descriptiv și retrospectiv, de tip caz – control, efectuat în baza a 201 cazuri noi de TB pulmonară cu eșec terapeutic și 105 cazuri noi de TB pulmonară care au finalizat cu succes tratamentul antituberculos, înregistrate și tratate în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Fteziopneumologie. Cazurile au fost investigate conform Protocolului Clinic Național-123 *Tuberculoza la adult*. Studiul imunologic a inclus 88 de cazuri noi de TB pulmonară, distribuiți în eșantionul de studiu (ES), format din 54 de bolnavi, care în cursul terapiei antituberculoase au dezvoltat eșec terapeutic, și eșantionul de control (EC), format din 34 de bolnavi care au finalizat cu succes tratamentul. Pentru comparație, a fost utilizat un eșantion-martor, format din 50 de persoane sănătoase. Investigațiile imunologice au fost efectuate înaintea inițierii tratamentului antituberculos și la finele fazei intensive de tratament, conform procedurilor adoptate în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie al IFP *Chiril Draganiuc*.

Rezultate și discuții

Particularitățile generale, clinice și radiologice ale bolnavilor cu eșec terapeutic

Cercetând distribuția pacienților conform tipului de personal medical implicat cu rol major în depistarea cazului nou de TB, am determinat că majoritatea covârșitoare (193 sau 96,02% bolnavi din ES au fost depistați de către medicul de familie, iar 8 (3,98%) bolnavi – de către specialiști. În EC 94 (89,52%) pacienți au fost depistați de către medicul de familie, iar 11 (10,48%) – de către specialiști. Comparând datele obținute la analiza celor două eșantioane, am stabilit că depistarea cazului nou de TB de către medicul de familie a predominat semnificativ în ES – 193 (96,02%) versus 94 (89,52%, $p < 0,05$). Durata trenantă a simptomatologiei mai mult de 3 luni până la adresarea la medic a caracterizat concludent bolnavii eșantionului care au evoluat spre eșec – 113 (56,21%) vs. 34 (32,38%), $p < 0,01$, și demonstrează adresabilitatea întârziată la serviciile specializate.

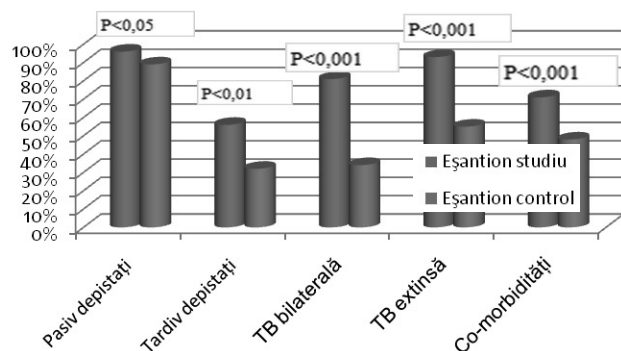
Analizând datele anamnestice și ale examenului clinic, am constatat că toate componentele clinice ale sindromului de intoxicație au predominat concludent la bolnavii evoluți cu eșec: astenia la 199 (99%) vs. 97 (92,38%) pacienți ($p < 0,05$); scăderea

în greutate la 193 (96,02%) vs. 81 (77,14%) bolnavi ($p < 0,001$); inapetența la 194 (96,51%) vs. 82 (78,09%) pacienți ($p < 0,001$); transpirațiile nocturne la 189 (94,03%) vs. 66 (62,86%) pacienți ($p < 0,001$); febra vesperală la 109 (54,23%) vs. 34 (32,38%) ($p < 0,001$). Câteva semne clinice ale sindromului bronhopulmonar au predominat în eșantionul evoluat spre eșec: tusea la 199 (99,0%) vs. 95 (90,47%) pacienți ($p < 0,01$); expectorațiile la 196 (97,51%) vs. 87 (82,86%) bolnavi ($p < 0,001$); durerea toracică la 43 (21,39%) vs. 10 (9,52%) pacienți ($p < 0,01$). Deci, bolnavii în stare generală alterată cu numeroase acuze vor evolua mai frecvent cu eșec, ceea ce demonstrează ținta măsurilor pentru optimizarea rezultatului terapeutic.

Bolile concomitente au fost diagnosticate mai frecvent la bolnavii ES – 143 (71,14%) vs. 51 (48,57%) ($p < 0,001$). Totuși, evaluând diagnozele, nu am constatat vreo veridicitate statistică la repartizarea bolilor asociate între eșantioane.

Examinările radiologice au permis stabilirea următoarelor diagnostice clinico-radiologice: majoritatea bolnavilor ambelor eșantioane au fost diagnosticați cu TB infiltrativă – 179 (88,05%) vs. 85 (80,95%), particularitate specifică epidemiologiei actuale, totuși TB fibrocavitară s-a diagnosticat doar la bolnavii care au evoluat cu eșec – 6 (2,99%) cazuri, iar TB nodulară a predominat semnificativ în eșantionul vindecat – 8 (7,61%) vs. 1 (0,95%) ($p < 0,01$). Localizarea în ambii plămâni și procesele extinse au predominat semnificativ în eșantionul ce a evoluat spre eșec – 163 (81,10%) vs. 36 (34,29%) ($p < 0,01$), respectiv 187 (93,03%) vs. 58 (55,24%) ($p = 0$). Toate fazele evolutive care conferă gravitate – distrucțiile și diseminarea pulmonară – au predominat semnificativ la bolnavii care au evoluat spre eșec – 144 (71,64%) vs. 49 (47,14%) ($p < 0,001$) și, respectiv, 135 (67,16%) vs. 34 (32,31%) ($p < 0,001$). Concomitent, distrucții masive și pneumonie cazeoasă s-au identificat doar în acest ES: 7 (3,48%) și, respectiv, 20 (9,95%) pacienți. Rezultatele sunt oglindite în figura ce urmează.

Particularitățile clinice predictive ale eșecului tratamentului tuberculozei



Studiul clinic a confirmat că bolnavii cu eșec terapeutic au fost depistați de către medicul de familie, pe cale pasivă, tardiv, prin examenul suspectului

simptomatic, cu simptomatologia sindromului de intoxicație tuberculoasă și a sindromului bronhopulmonar bine exprimată, evoluând mai mult de 3 luni cu boli concomitente. Particularitățile radiologice au conturat frecvența mai înaltă a bolnavilor cu TB severă, bilaterală și extinsă, în faza evolutivă cu distrucții și diseminare bronhopulmonară.

Studiul răspunsului imun în funcție de administrarea tratamentului antituberculos

Imunitatea celulară a fost apreciată prin prisma ponderii procentuale a populațiilor limfocitare. Cantitatea limfocitelor T până la tratament, la bolnavii EC, a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($t = 2,1$; $p < 0,05$), iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mic decât la cei sănătoși ($t = 6,65$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ mai important la pacienții EC ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,68$; $p < 0,01$ pentru ES). Dar și după tratament, cantitatea limfocitelor T în ES a fost mai redusă decât în EC ($t = 6,97$; $p < 0,001$).

Cantitatea limfocitelor T helper până la tratament la bolnavii EC a fost aproximativ similară cu cea din eșantionul celor sănătoși, iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mic comparativ cu cei sănătoși ($t = 8,18$; $p < 0,001$). După terapie, cantitatea limfocitelor T helper în EC nu s-a modificat semnificativ, însă la bolnavii ES a crescut cu mult ($t = 2,39$; $p < 0,01$). Totuși, chiar și după tratament, cantitatea limfocitelor T helper în ES a rămas mai redusă decât la bolnavii EC ($t = 4,71$; $p < 0,001$).

Până la tratament, cantitatea limfocitelor T supresoare la bolnavii EC a fost semnificativ mai mare decât la sănătoși ($t = 3,9$; $p < 0,001$) și semnificativ mai mare decât la bolnavii ES ($t = 2,72$; $p < 0,01$). Cantitatea limfocitelor T supresoare la sănătoși comparativ cu bolnavii ES nu s-a diferențiat. După terapie, cantitatea limfocitelor T supresoare în ambele eșantioane a crescut semnificativ, însă mai mult la bolnavii EC ($t = 2,33$; $p < 0,05$ pentru EC și $t = 2,07$; $p < 0,01$ pentru ES). Dar și după tratament cantitatea limfocitelor T supresoare în ES a fost semnificativ mai redusă decât la cei din EC ($t = 3,37$; $p < 0,01$).

Tabelul 1

Caracteristica imunității celulare și celei umorale ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Până	După	Până	După
Limfocite T%	60,2±0,75	63,3±1,24 *	68,5±1,52♦	52,2±0,94 *	56,6±0,78♦
Limfocite Th%	43,7±0,85	42,3 ± 1,20	44,1 ± 1,39	34,1±0,81 *	36,7±0,73♦
Limfocite Ts%	16,6±0,72	20,9±0,83 *	24,4±1,23♦	18,1 ± 0,64	19,8± 0,55♦
Limfocite B%	24,9±0,70	26,8±0,34 *	23,5±0,51♦	28,8±0,71 *	26,1± 0,58♦

Notă: * – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase; ♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament

Aceste rezultate au demonstrat un deficit mai sever al reactivității limfocitelor T în ES și o reducere mai puțin importantă a reactivității și cantității limfocitelor T la bolnavii EC.

Cantitatea limfocitelor B până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ($t = 2,4$; $p < 0,05$ pentru EC și $t = 3,9$; $p < 0,01$ pentru ES). După terapie, cantitatea limfocitelor B s-a redus mai ales în EC ($t = 5,4$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,96$; $p < 0,01$ pentru ES). Concomitent, cantitatea limfocitelor B la bolnavii EC a fost semnificativ mai mică decât la cei din ES, atât până la tratament, cât și după acesta ($t = 2,51$; $p < 0,05$ până și $t = 3,36$; $p < 0,01$ după tratament). Aceste rezultate demonstrează activarea mai importantă a imunității limfocitelor B la bolnavii ES.

Nivelul seric al IgG în ambele eșantioane până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la sănătoși, corespunzător s-a constatat mai mare la bolnavii ES, comparativ cu EC ($t = 11,0$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 14,0$; $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, s-a determinat reducerea semnificativă în ambele eșantioane a cantității IgG ($t = 2,48$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru ES). Totuși, chiar și după terapie, nivelul seric al IgG în ES s-a constatat a fi mai mare decât la bolnavii EC ($t = 2,48$; $p < 0,05$).

Nivelul seric al IgA în ambele eșantioane până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase. Am constatat valoarea mai mare la pacienții ES, comparativ cu EC ($t = 4,0$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 5,8$; $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, în ambele eșantioane am determinat reducerea semnificativă a IgA ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru ES). Însă chiar și după terapie, nivelul seric al IgA în ES a rămas semnificativ mai mare decât în EC ($t = 3,55$; $p < 0,001$).

Cantitatea IgM în EC până la tratament nu s-a deosebit de același indicator la persoanele sănătoase, iar la bolnavii ES nivelul IgM a fost semnificativ mai mare comparativ cu al sănătoșilor ($t = 6,4$; $p < 0,001$ pentru ES). După terapie, în ambele eșantioane s-a observat reducerea semnificativă a IgM ($t = 3,19$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,11$; $p < 0,05$ pentru ES). Depotrivă, cantitatea IgM la bolnavii EC a fost semnificativ mai redusă decât la bolnavii ES, atât până, cât și după terapie ($t = 3,96$; $p < 0,001$ până la tratament și $t = 5,11$; $p < 0,001$ după tratament) (tabelul 2).

Cantitatea IgE-total în ambele eșantioane până la tratament a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cei sănătoși ($t = 3,3$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 7,4$ și $p < 0,001$ pentru EC). După terapie, am determinat reducerea IgE total la bolnavii ambelor eșantioane ($t = 3,67$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,68$ și $p < 0,01$ pentru ES), mai ales la bolnavii EC. Datele expuse demonstrează o activare mai importantă a imunității limfocitelor B în eșantionul evoluat spre eșec.

Tabelul 2

Caracteristica imunității umorale și a rezistenței nespecifice ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Până	După	Până	După
IgG g/l	12,3±0,27	17,2±0,33*	15,7±0,40♦	18,2±0,31*	17,1±0,31♦
IgA g/l	2,6 ± 0,10	3,2± 0,11*	2,6±0,13♦	3,6 ± 0,14*	3,2±0,11♦
IgM g/l	1,4 ± 0,06	1,6 ± 0,09	1,2±0,07♦	2,2 ± 0,11*	1,9 ± 0,10♦
IgE total IU/ml	17,4±1,28	98±11,0*	51±6,9♦	118±13,6*	74±9,6♦
CIC %	49,3±2,38	52,2±4,53	33,8±3,10♦	97,3±5,5*	76,8±4,23♦
Nr F%	76,9±0,86	77,9±1,08	85,2±1,31♦	73,9±1,25*	81,6±1,17♦
IF u.c.	4,61±0,17	5,1±0,23	6,2±0,21♦	4,4±0,16	5,0±0,13♦

Notă: * – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase; ♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament

Intoxicația organismului a fost apreciată prin cantitatea complexelor imune circulante (CIC) în ser, care până la tratament în EC nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului celor sănătoși, iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mare ($t = 7,9$; $p < 0,001$). După terapie, am determinat reducerea cantității complexelor imune circulante în ambele eșantioane ($t = 3,35$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,94$; $p < 0,01$ pentru ES). Totuși, CIC după tratament la pacienții ES a rămas mai mare decât la persoanele sănătoase ($t = 8,2$; $p < 0,001$), ceea ce demonstrează prezența unei intoxicații mai severe la bolnavii ES, atât până, cât și după tratament.

Rezistența nespecifică a fost apreciată calculându-se numărul și indicele fagocitar. Indicele fagocitar (IF) până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, nu s-a diferențiat semnificativ de cel al sănătoșilor. Dar s-a evidențiat tendința de reducere a IF la bolnavii ES și de creștere a IF la bolnavii EC. După tratament, la pacienții din ambele eșantioane a crescut IF ($t = 3,5$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,86$; $p < 0,01$ pentru ES). Însă la bolnavii ES, atât până la tratament, cât și după, IF a fost semnificativ mai redus ($t = 2,41$; $p < 0,05$ până și $t = 4,93$; $p < 0,001$ după tratament). Datele obținute au demonstrat că la bolnavii EC activitatea fagocitară a fost practic nemodificată înaintea începerii tratamentului, iar după aplicarea acestuia a crescut semnificativ în comparație cu cei din ES.

Cantitatea neutrofilelor capabile să fagociteze (numărul fagocitar – Nr. F%) a fost semnificativ mai redusă la bolnavii ambelor eșantioane, comparativ cu același indicator al eșantionului persoanelor sănătoase. După tratament, la pacienții ambelor eșantioane s-a demonstrat Nr. F ($t = 4,24$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 4,48$; $p < 0,05$ pentru ES). Însă la bolnavii ES, atât până, cât și după tratament, Nr. F a fost semnificativ mai redus ($t = 2,4$; $p < 0,05$ până și $t = 2,01$; $p < 0,05$

după tratament). Astfel am demonstrat că la bolnavii EC rezistența preimună a fost nemodificată înainte de tratament, iar după aplicarea acestuia, s-a activat mai eficient, pe când la bolnavii ES activarea acesteia a decurs mai lent.

Stabilirea factorilor predictivi ai dezvoltării eșecului terapeutic

Rezultatul analizei logistice regresive ne-a demonstrat că calea pasivă a fost evaluată ca factor predictiv cu risc redus pentru eșec, apreciată cu $RP=1,302$ (ÎI 95% 0,774–2,189). Depistarea tardivă, strâns corelată cu durata mare a simptomatologiei până la adresarea la medic, a fost evaluată în calitate de factor predictiv cu risc mare pentru eșec, $RP=2,681$ (ÎI 95%: 1,635 – 4,398). Evaluând particularitățile radiologice ale procesului tuberculos la depistare, am determinat că localizarea bilaterală a fost un factor predictiv major, $RP = 8,221$ (ÎI 95%: 4,811 – 14,048). TB extinsă pe mai mult de 3 segmente pulmonare s-a stabilit ca factor predictiv major, apreciat cu $RP = 10,823$ (ÎI 95%: 5,564 – 21,058). Complicațiile asociate evoluției tuberculozei au fost apreciate ca factori de risc mediu, $RP = 2,090$ (ÎI 95%: 1,362 - 6,212).

Așadar, depistarea tardivă a formelor severe de TB pulmonară, cu localizare în ambii plămâni și extinse, agravate de boli asociate, sunt factorii cu o însemnătate majoră în dezvoltarea eșecului.

Pentru a elucida căror indicatori imunologici le revine calitatea de factor predictiv al eșecului tratamentului tuberculozei, am calculat coeficientul raportului probabilităților doar a acelor indicatori care au arătat o diferență statistic semnificativă între eșantioanele de bolnavi. Deci, conținutul redus al limfocitelor T a fost considerat cu risc major, $RP = 62,5$ (ÎI 95%:14,231 – 274,49). Conținutul redus al limfocitelor T helper a fost apreciat ca risc major, $RP = 12,5$ (ÎI 95%:3,42 – 45,04). Conținutul crescut al limfocitelor T supresoare a avut o valoare de risc mediu, $RP = 2,10$ (ÎI 95%:0,62 – 7,14).

Conținutul crescut al limfocitelor B a fost apreciat ca factor neutru, $RP = 1,158$ (ÎI 95%:0,348-3,847). Cantitatea crescută a IgA a fost considerată factor de risc mic, $RP = 1,545$ (ÎI 95%:0,241 – 9,905). Cantitatea mare de IgE total a fost estimată prin $RP = 1,131$ (ÎI 95%:0,098 – 13,114) – valoare neutră pentru eșec. Cantitatea crescută a complexelor imune circulante a fost dovedită ca factor de risc major, $RP = 9,801$ (ÎI 95%:2,895 – 33,175). Cantitatea redusă a neutrofilelor capabile să fagociteze, estimată prin indicele fagocitar, a fost dovedită drept factor de risc mare, $RP = 2,875$ (ÎI 95%:0,926 – 8,928). Viteza înaltă a sedimentării hematiilor a fost estimată prin $RP = 5,213$ (ÎI 95%:1,626 – 30,131) – valoare cu risc mare pentru eșec (tabelul 3).

Tabelul 3

Factorii de risc majori ai eșecului terapeutic

Factorul de risc	RP (ÎI 95%)
Tuberculoză extinsă	10,823 (ÎI 95%: 5,564-21,058)
Localizare bilaterală	8,221 (ÎI 95%: 4,811-14,048)
Depistare tardivă	2,681 (ÎI 95%: 1,635-4,398)
Comorbidități	2,611 (ÎI 95%: 1,611-4,259)
Conținut redus limfocite T	62,5 (ÎI 95%: 14,231-274,49)
Conținut redus limfocite T helper	12,5 (ÎI 95%: 3,42-45,04)
Cantitate crescută a CIC	9,801 (ÎI 95%: 2,895-33,175)
Viteză crescută a VSH	5,213 (ÎI 95%: 1,626-30,131)
Reducerea indicelui fagocitar	2,875 (ÎI 95%: 0,926-8,928)

Notă: ÎI – intervalul de încredere

Așadar, indicatorii clinici și imunologici cu valoare prognostică majoră pentru eșec sunt: depistarea tardivă, tuberculoza extinsă, localizată bilaterală, imunitatea celulară deficitară (conținutul redus al limfocitelor T și al subpopulației T helper), indicatorii majorați ai intoxicației, conținutul crescut al complexelor imune circulante, indicatorii reduși ai rezistenței preimune și viteza crescută de sedimentare a hematiilor.

Concluzii

1. Calea pasivă de depistare realizată tardiv de către medicul de familie a formelor severe, extinse, cu localizare bilaterală, cu componente distructive și diseminată, agravate de comorbidități au reprezentat cauzele eșecului terapeutic. Factorii clinici predictivi cu risc mare au fost: tuberculoza extinsă, $RP = 10,823$; localizarea bilaterală, $RP = 8,221$; depistarea tardivă, $RP = 2,681$; comorbiditățile, $RP = 2,611$.

2. Modificările imune predictive eșecului terapeutic au fost: perturbări semnificative și rigide ale tuturor parametrilor reactivității imune (imunității celulare, umorale și imunității specifice), ale rezistenței preimune (indicele fagocitozei, complementul și proteinele de fază acută) și indicatorii înalți ai intoxicației endogene. Indicatori imunologici cu valoare prognostică majoră au fost: conținutul redus al limfocitelor T ($RP = 62,5$) și T helper ($RP = 12,5$), conținutul crescut al complexelor imune circulante ($RP = 9,801$), indicele fagocitar redus ($RP = 2,875$), viteza de sedimentare a hematiilor crescută ($RP = 5,213$).

Recomandări practice

1. Măsurile de reducere a probabilității dezvoltării eșecului terapeutic se cer a fi inițiate bolnavilor de tuberculoză pulmonară depistați pasiv, tardiv, cu forme severe, extinse, cu localizare bilaterală, cu componentele evolutive distructive și diseminată, agravate de comorbidități.

2. Pentru optimizarea rezultatului terapeutic, se recomandă efectuarea investigațiilor de identifi-

care a perturbărilor rezistenței imune celulare (conținutul limfocitelor T și al subpopulației T helper), a indicatorului intoxicației (conținutul complexelor imune circulante), a indicatorului reactivității preimune (indicele fagocitar), a vitezei de sedimentare a hematiilor.

Bibliografie

1. Bivol S., Scutelnicu O., Soltan V. Raport de studiu: *Factorii de risc asociați cu situațiile de abandon și eșec al tratamentului strict supravegheat al tuberculozei în Republica Moldova*. Chișinău, 2009, 37 p.
2. Capcelea L. *Tuberculoza și factorii ce influențează rata de succes*. În: *Curier Medical*, nr. 3 (327), 2012, p. 85-87.
3. Ciobanu A. ș.a. Raport de studiu: *Evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratament a pacienților cu TB multidrorezistentă înrolați în tratamentul DOTS PLUS*. Chișinău, 2010, 78 p.
4. Ciobanu S., Kavtaradze M. Raport de studiu: *Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combatere a Tuberculozei din Republica Moldova*. Chișinău, 2010, 46 p.
5. Ețco C., Moroșanu M., Capcelea L. *Medicina Socială. Îndrumări metodice*. Chișinău: Medicina, 2010, 302 p.
6. Drannik G.H. *Clinicheskaia imunologia i alergologia*. Kiev, 2010; 552 p.
7. Shovcun L., Romanteva E. *Characteristics of the immune response among patients with newly detected disseminated tuberculosis and relapse*. In: *Bull. Acad. Science Moldova. Medical and Biological Sciences*, 2011; nr. 4(32), p. 66-69.

Evelina Lesnic, Catedra
Pneumoftiziologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 E-mail: evelinalesnic@yahoo.com;
 Tel.: 069883302