

ASPECTELE CLINICO-RADIOLOGICE, MICROBIOLOGICE ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI LA PACIENȚI CU TUBERCULOZA PULMONARĂ DIAGNOSTICAȚI PRIN XPERT *MTB/RIF*

Aurelia Ustian¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Valeriu Crudu² – dr. în șt. med., conf. cercet.,
Alina Malic¹ – asist. univ., Adriana Niguleanu¹ – dr. în șt. med.,
Evelina Lesnic¹ – dr. în șt. med.,
¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Xpert MTB/Rif este un test nou molecular pentru diagnosticarea precoce a tuberculozei și aprecierea rezistenței la unul din cele mai importante preparate antituberculoase - rifampicină. Scopul studiului a fost aprecierea aspectelor clinico-radiologice, microbiologice și eficacității tratamentului la pacienți cu tuberculoză pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/Rif. A fost studiat un lot de 310 pacienți cu tuberculoză pulmonară tratați la Spitalul clinic municipal de tuberculoză în 2014. Bolnavii au fost distribuiți în 2 eșantioane: eșantion I – 123 bolnavii cu rezultatul pozitiv Xpert MTB/Rif, sensibil la rifampicină și eșantion II – 187 bolnavi cu Xpert MTB/Rif negativ. Sputa microscopic pozitivă a fost determinată în 72 (58,5%) cazuri în eșantionul I și numai la 9 (4,8%) bolnavi - în eșantionul II, $p < 0,001$. Cultura a fost pozitivă la 103 (83,7%) pacienți în eșantionul I și la 15 (8%) bolnavi în eșantionul II, $p < 0,001$. Succesul tratamentului (vindecat și tratament încheiat) în eșantionul I a fost stabilit în 77,3%, iar în eșantionul II – în 85,6% cazuri.

Cuvinte-cheie: tuberculoza pulmonară, Xpert MTB/Rif

Summary. Clinical, radiological, microbiological aspects and treatment efficacy in pulmonary TB patients diagnosed by Xpert MTB/Rif

Xpert MTB/Rif is a new molecular test for early TB diagnosis and assessment of resistance to the one of the most important antituberculosis drug - rifampicin. The aim of the study was to evaluate the clinical, radiological, microbiological aspects and treatment efficacy in TB pulmonary patients diagnosed by Xpert MTB/Rif. Were studied a group of 310 pulmonary tuberculosis patients, treated in the IMSP SCMF, in 2014. Patients were distributed in two groups: 1st group - 123 patients with positive result Xpert MTB/ RIF, sensitive to rifampicin and 2nd group - 187 patients with Xpert MTB/

Rif negative. Sputum microscopy was positive in 72 (58.5%) cases in the 1st group and only in 9 (4.8%) patients in the 2nd group, $p < 0.001$. Culture was positive in 103 (83.7%) cases in the 1st group, and in 15 (8%) cases - in the 2nd group, $p < 0.001$. Treatment success (cured and treatment completed) rate was 77, 3% in the 1st group and 85.6% - in the 2nd group.

Key words: pulmonary tuberculosis, Xpert MTB/Rif

Резюме. Клинико-рентгенологические, микробиологические аспекты и эффективность лечения у пациентов с туберкулезом легких диагностированных Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF – новый молекулярный тест для ранней диагностики туберкулеза и оценки устойчивости к одному из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов – рифампицину. Цель исследования – оценка клинико-рентгенологических, микробиологических аспектов и эффективности лечения у пациентов с туберкулезом легких диагностированных посредством Xpert MTB/RIF. В ходе исследования были изучены данные 310 больных туберкулезом легких, лечившихся в Муниципальной Клинической Фтизиопульмонологической больнице Кишинева, в 2014 г. Пациенты были распределены на две группы: I группа – 123 больных с положительным результатом Xpert MTB/RIF, чувствительным к рифампицину и II группа – 187 больных с отрицательным результатом Xpert MTB/RIF. Микроскопия мокроты была положительной у 72 (58,5%) больных I-й группы и у 9 (4,8%) пациентов II-й группы, $p < 0,001$. Культура была положительной у 103 (83,7%) пациентов из I-й группы, и у 15 (8%) больных II-й группы, $p < 0,001$. Успешное лечение (излечение и законченное лечение) в I-й группе составило 77, 3%, а во II-й группе – 85,6%.

Ключевые слова: туберкулез легких, Xpert MTB / RIF

Introducere. Tuberculoza (TB) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze infectioase de morbiditate și mortalitate din lume în rândul adulților. La nivel global în 2014 au fost estimate 3,3% cazuri noi și 20% cazuri tratate anterior de TB MDR. În țările Europei de Est și Asiei Centrale rata TB MDR rămâne a fi cea mai înaltă. Republica Moldova este o țară cu o povară mare a TB MDR. Conform datelor OMS în 2014 în Republica Moldova au fost estimate 24% cazuri noi și 62% cazuri de retratament TB MDR. Creșterea alarmantă ale incidenței TB MDR la nivel mondial, apariția tuberculozei cu rezistența extensivă la medicamente, transmiterea TB nosocomială documentată și mortalitatea înaltă în cazurile TB MDR sau TB XDR, cu co-infecția TB/HIV au evidențiat necesitatea urgentă de implementare a unor metode noi de diagnostic rapid. Au fost interpretate eforturi substanțiale în consolidarea capacităților de laborator în diagnosticul TB la bolnavii de TB MDR și cu frotiuri negative, prin utilizarea sporită a metodelor culturale pe mediile solide și lichide, testarea sensibilității față de preparatele antituberculoase și introducerea testelor molecular-genetice. Însă aceste investigații necesită o infrastructură amplă de laborator. Xpert MTB/Rif este un test molecular nou pentru diagnosticarea TB și aprecierea rezistenței către cel mai important preparat antituberculos – rifampicina. Testul reprezintă un progres esențial în diagnosticul precoce al TB și aprecierea sensibilității. Tradițional TB era diagnosticată prin metoda radiologică, microscopia sputei, metoda culturală și proba Mantoux. Însă depistarea BAAR în sputa prin metoda microscopică este difi-

cilă la bolnavii HIV-pozitivi și la copii, la care numărul de MBT în spută este mic, sau colectarea sputei este dificilă. Aprecierea sensibilității MBT pe mediile de cultură solide și lichide este de lungă durată și corecția tratamentului în cazul rezistenței la cele mai eficiente preparate (rifampicina și tubazida) întârzie. Tehnologia testului Xpert MTB/Rif este simplă: sputa prelucrată se introduce într-un cartuș (cartridge) unde în timp real are loc amplificarea acizilor nucleici și identificarea automatizată a complexului *M. tuberculosis* se obține peste 2 ore. Simultan este apreciată și rezistența MBT la rifampicină, care este identificată corect în 97,6% cazuri. Sensibilitatea testului constituie 98,1%. Din 2010 Xpert MTB/Rif este recomandat de către OMS pentru diagnosticul precoce al TB pulmonare, TB la copii, TB extrapulmonare, cu implementarea acestei metode preponderent în țările TB endemice.

Scopul. Studiarea aspectelor clinico-radiologice, microbiologice și eficacității tratamentului la pacienții cu tuberculoză pulmonară diagnosticați prin Xpert MTB/Rif.

Material și metode. În studiu au fost incluși 310 pacienți depistați cu tuberculoza pulmonară, examinați prin metoda molecular-genetică în 2014, în mun. Chișinău. Bolnavii au fost distribuiți în 2 eșantioane: eșantion I – 123 bolnavii cu rezultatul pozitiv Xpert MTB, sensibil la rifampicină și eșantion II – 187 bolnavii cu Xpert MTB/Rif negativ. Investigațiile au fost realizate conform protocolului clinic în vigoare. Evaluarea eficacității tratamentului a fost efectuată conform recomandărilor OMS.

Rezultate și discuții. Repartiția bolnavilor după sex a stabilit predominarea bărbaților în ambele eșantioane. În eșantionul I au fost incluși 89 (72,4%) bărbați și 34 (27,6%) femei (raport b/f=2,6:1), iar în eșantionul II - 104 (55,6%) bărbați și 83 (44,4%) femei (raport b/f=1,25:1). Vârsta pacienților a variat între 21-60 de ani în ambele eșantioane fără diferențe concludente între ele. În depistarea pacienților în eșantionul I a predominat metoda pasivă față de cea activă: 59,3% cazuri vs. 40,7% cazuri, respectiv; iar în eșantionul II metoda activă a fost mai frecventă comparativ cu cea pasivă: 53,5% cazuri vs. 46,5% cazuri, respectiv.

Studierea factorilor de risc care au contribuit la dezvoltarea procesului tuberculos a stabilit, că contactul TB a predominat în eșantionul II: 64 (34,2%) pacienți vs. 30 (24,4%) bolnavi în eșantionul I (p<0,05). Contact tuberculos în penitenciar au avut 3 (2,4%) persoane în eșantionul I și 13 (7%) bolnavi în eșantionul II (p<0,05). Contactul intradomiciliar și cel apropiat nu au avut diferențe semnificative între eșantioane.

Analiza factorilor sociali a depistat, că în eșantionul II au predominat persoane angajate: 92 (49,2%) cazuri vs. de 31 (25,2%) cazuri în eșantionul I, (p<0,001). Șomerii au predominat în eșantionul I: 78 (63,4%) persoane vs. de 69 (36,9%) pacienți în eșantionul II (p<0,001). Numărul studenților, pensionarilor, invalizilor a fost statistic identic în ambele eșantioane.

Tuberculoza pulmonară infiltrativă a predominat în ambele eșantioane: 113 (91,9%) cazuri în eșantionul I și 180 (96,3%) bolnavi în eșantionul II (p=0,523). Destrucția pulmonară a predominat la pacienții eșantionului I: 53 (43%) cazuri vs. 18 (9,6%) - în eșantionul II (p<0,001). Diseminația bronhogenă a fost depistată la 11 (9%) bolnavi în eșantionul I și la 4 (2,2%) pacienți în eșantionul II (p<0,05).

Proces tuberculos limitat a predominat în eșantionul II: 166 (88,8%) bolnavi vs. 54 (43,9%) pacienți în eșantionul I (p<0,001). Proces localizat într-un singur plămân, deasemenea a fost mai des la bolnavii eșantionului II - 158 (84,5%), iar proces extins pe mai mult de 3 segmente s-a apreciat la 69 (56,1%) bolnavi în eșantionul I (p<0,001). Localizarea procesului în ambii plămâni a fost identificată mai frecvent în eșantionul I - 70 (56,9%) cazuri.

Datele prezentate în *Tabelul 1* denotă, că microscopia pozitivă a fost apreciată la peste ½ din bolnavii eșantionului I, iar în eșantionul II - în 4,8% cazuri, p<0,001. Cultura sputei a fost pozitivă la majoritatea bolnavilor (83,7%) în eșantionul I și în 8% cazuri - în

eșantionul II (p<0,001). Rezistența primară a MBT la preparatele antituberculoase de linia 1-a a fost constatată la ¼ din eșantionul I și în 3,2% cazuri din eșantionul II (p<0,001).

Tabelul 1

Rezultatele bacteriologice

| Metodele | Eșantion I Xpert MTB/ Rif +/sens. | | Eșantion II Xpert MTB/ Rif neg. | | P* |
|----------------------|---|------|---------------------------------------|-----|--------|
| | N | % | N | % | |
| Microscopia pozitivă | 72 | 58,5 | 9 | 4,8 | <0,001 |
| Cultura pozitivă | 103 | 83,7 | 15 | 8,0 | <0,001 |
| Cultura rezistentă | 26 | 21,2 | 6 | 3,2 | <0,001 |

*- Fisher exact test.

Spectrul rezistenței MBT la preparatele antituberculoase de linia 1-a a fost următorul: în eșantionul I a predominat monorezistența - 17 (65,4%) cazuri, urmat de polirezistență - la 6 (23,1%) bolnavi și TB MDR la 3 (11,5%) pacienți; iar în eșantionul II TB MDR a fost constatată la 3 (11,5%) bolnavi, monorezistența - la 2 (33,3%) pacienți și polirezistența - la o persoană (16,7%).

Tabelul 2

Rezultatele tratamentului antituberculos

| Rezultatul tratamentului | Eșantion I Xpert MTB/ Rif +/sens. | | Eșantion II Xpert MTB/ Rif neg. | | P* |
|--------------------------|---|------|---------------------------------------|------|--------|
| | N=115 | % | N=177 | % | |
| Vindecat | 59 | 51,3 | 8 | 1,5 | <0,001 |
| Tratament încheiat | 36 | 31,3 | 152 | 85,9 | <0,001 |
| Eșec terapeutic | 2 | 1,7 | 3 | 1,7 | > 0,05 |
| Pierdut din supraveghere | 11 | 9,6 | 9 | 5,1 | > 0,05 |
| Deces | 7 | 6,1 | 5 | 2,8 | > 0,05 |

*- Fisher exact test.

Tratamentul bolnavilor în ambele eșantioane a fost administrată conform spectrului sensibilității apreciate prin Xpert MTB/Rif și adaptat ulterior conform testului de sensibilitate prin metoda culturală. Evaluarea rezultatului tratamentului a fost efectuată la finalizarea regimului terapeutic. Bolnavii cu rezultatul tratamentului „vindecat” au predominat în eșantionul I: 59 (48%) cazuri vs. 8 (4,3%) cazuri în eșantionul II, p<0,001. Pacienții evaluați cu „tratament încheiat” au fost 36 (29,3%) bolnavi în eșantionul I și

152 (81,3%) cazuri în eșantionul II, $p < 0,001$. Conform numărul de cazuri stabilite cu „eșec”, a celor „pierduți din supraveghere” și decedați nu a fost constatată diferență semnificativă statistică între eșantioane. Rata de succes al tratamentului („vindecat” și „tratament încheiat”) în eșantionul I a constituit 82,6% și în eșantionul II - 90,4% (Tab. 2). Continuă tratamentul 8 (6,5%) bolnavi din eșantionul I și 10 (5,3%) pacienți din eșantionul II.

Concluzii:

1. Metoda pasivă de depistare a suspexților, rezultatele pozitive la metodele microbiologice (microscopice și culturale), ponderea factorilor de risc, dar și fazele procesului care conferă gravitate epidemiologică au predominat în eșantionul identificat cu rezultat pozitiv al metodei Xpert MTB/RIF, sensibil la rifampicină.

2. Bolnavii identificați cu rezultat negativ al metodei Xpert MTB/RIF au fost depistați preponderent pe cale activă, cu proces tuberculos limitat, localizat într-un singur plămân și cu o pondere mai mare a rezultatelor negative obținute prin metodele microbiologice convenționale. Deci, la acest grup de bolnavi nu a fost demonstrată relevanța metodei Xpert MTB/RIF.

3. Rezultatul tratamentului antituberculos identi-

ficat ca succes terapeutic a atins o cotă optimă în ambele eșantioane, deși, nesemnificativ mai mică a fost identificată în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF negativ.

4. Necesitatea aprecierii oportune a rezistenței la rifampicină, care permite ajustarea adecvată a tratamentului antituberculos impune utilizarea metodei molecular-genetice Xpert MTB/RIF în evaluarea oricărui pacient cu tuberculoză pulmonară, luând în considerație extensibilitatea epidemiei de multidrog rezistență primară în regiunea studiată.

Bibliografie

1. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. *Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study.*, Lancet, 2011; 377(9776):1495-505.

2. WHO. *Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children.* Expert group meeting report. Geneva, 2013.

3. WHO. *Guidelines in antituberculosis treatment.* Geneva, 2014.

4. WHO. *Global tuberculosis report.* Geneva, 2015.