

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI PULMONARE LA BOLNAVII HIV-INFECTAȚI

*Aurelia Ustian¹, Al. Zbanț¹,
Rodica Boblic¹, A. Ivanoglo¹,
Carmina Paladi², Galina Demișcan²,
V. Stoian²*

Catedra Pneumoftiziologie
USMF "Nicolae Testemițanu"¹,
IMSP SCMFP², Chișinău

Una din cauzele principale în răspândirea tuberculozei pe planetă este creșterea numărului de HIV-infectați. În lume la momentul actual sunt înregistrați în jur de 33 mln. HIV-infectați, iar aproximativ 10% din ei au TB/HIV, iar în țările cu o răspândire înaltă de HIV acești indici ajung până la 30-50% [2, 5, 8]. HIV infecția scade imunitatea celulară, care este responsabilă de protecția omului pentru dezvoltarea tuberculozei. După datele literaturii în 50 -70% din cazuri tuberculoza este secundară față de HIV. Letalitatea în staționare la bolnavii TB/HIV ajunge la 43-89%. Incidența tuberculozei la HIV-infectați în Europa este de 595 la 100.000 populație [1, 2, 4]. Majoritatea pacienților cu această combinație au vârsta tânără (20 – 40 ani). Tabloul medico-social al acestor pacienți cu această combinație este nefavorabilă în majoritatea cazurilor ei sunt persoane social-vulnerabile, fără serviciu, fără loc de trai, veniți din penitenciare. Acești bolnavi des suferă de boli asociate (hepatita C și B, micoza, boli venerice, boli psihice etc.). Dependența de droguri au 60-70% din cazuri. Unii autori repartizează bolnavii cu aceste 2 maladii în 2 grupe: una, când tuberculoza este secundară HIV-infecției și este HIV/TB și alta când tuberculoza este primară față de HIV și se atestă TB/HIV. Este un alt grup de bolnavi

când ambele maladii sunt depistate în același timp. Tuberculoza provoacă modificări în același segment al sistemului imun ca și HIV-infecție (CD4+ și CD8+ limfocite, citokinelor inflamatorii) [6,7,3]. Este cunoscut că scăderea CD4+ limfocitelor și activitatea funcțională scăzută a lor este însoțită de multiplicarea rapidă a MBT și diseminărilor. Tot odată se activează și replicarea virusului HIV. Posibilitatea organismului de a forma granuloamele tuberculoase scade și infecția nu poate fi limitată. Bolnavii TB/HIV sunt depistați preponderent prin adresare și numai în 4,3% - prin control profilactic [3]. Depistarea TB/HIV se efectuează prin 3 canale: 1. în staționarele de tuberculoză; 2. în staționarele somatice; 3. în centrele SIDA. În cazurile grave de SIDA se înregistrează forme de tuberculoză generalizată.

Scopul. Aprecierea evoluției clinice și eficacității tratamentului tuberculozei la pacienții HIV-infectați.

Obiective.

- determinarea particularităților evoluției clinice la bolnavii HIV/SIDA,
- estimarea dezvoltării tuberculozei în timp față de HIV infecție,
- evaluarea factorilor de risc care favorizează dezvoltarea tuberculozei la HIV infectați,
- studierea eficacității tratamentului bolnavilor TB/HIV.

Material și metode. Pentru aprecierea particularităților evoluției clinice și determinarea factorilor de risc la pacienții cu TB/HIV au fost analizate 135 de cazuri în vârstă de la 20 până la 60 de ani spitalizați în spitalul clinic municipal de Ftiziopulmonologie mun. Chișinău în perioada an. 2006-2010.

Repartizarea bolnavilor pe gen a fost următoarea: femei - 44 (32,6 %) și bărbați - 91 (67,4 %). Se observă că predomină genul masculin. Raportul bărbați femei este B/F - 2.1:1,0. Repartizarea pacienților după vîrstă este relatată în fig.1, din care observăm că predomină vârsta între 21-40 ani – 108 (80,0%). În această vîrstă persoanele date duc un mod de via-

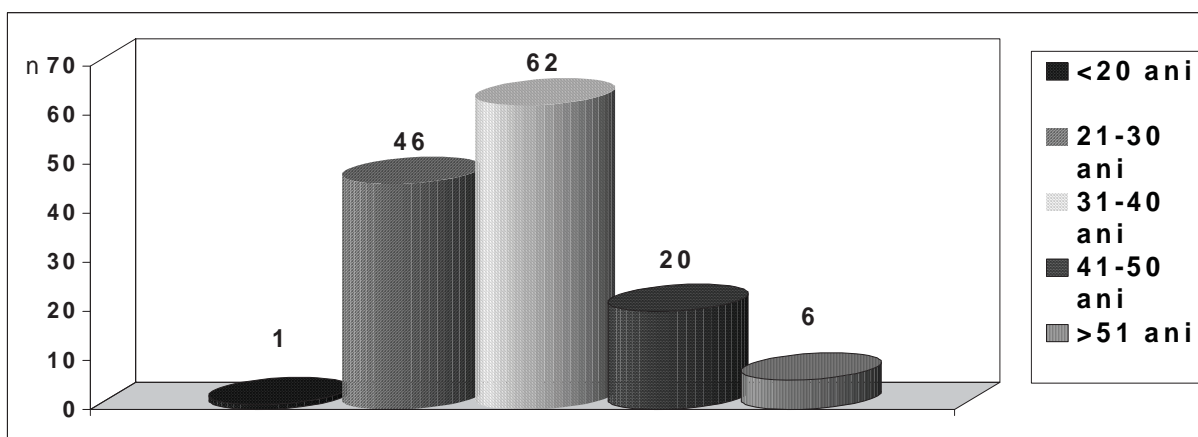


Fig. 1. Distribuția pacienților pe vîrstă

ță sexul neprotejat, utilizează droguri injectabile ce mărește vădit riscul infectării cu HIV.

Distribuirea pacienților spitalizați a fost următoarea: în a. 2006 - 29 (21,5%), în a. 2007 - 24 (17,7%), în a. 2008 - 32 (23,7%), în a. 2009 - 22 (16,3%) și în a. 2010 - 28 (20,7%) bolnavi.

Repartizarea pacienților după forme de tuberculoză este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după forme de tuberculoză

Formele TB	n	%
Infiltrativă	91	67,4
Inclusiv pneumonie cazeoasă	38	41,7
Diseminată	29	21,5
Inclusiv generalizată	6	20,6
Fibro-cavitară	7	5,2
Pleurezie exsudativă	8	5,9
Total	135	100,0

Din tab. 1 se observă că pe prim plan s-a situat forma infiltrativă la 91 (67,4%), inclusiv pneumonia cazeoasă - la 38 (41,7%), tuberculoza diseminată - la 29 (21,5%), inclusiv tuberculoza generalizată - la 6 (20,6%), fibro-cavitară - la 7 (5,2%); pleurezii - la 8 (5,9%) pacienți. Deci predomină formele de tuberculoză infiltrativă (67,4%) pacienți. Atrage atenția numărul mare de bolnavi cu pneumonie cazeoasă (41,7%) în tuberculoza infiltrativă și generalizată (20,6%) în tuberculoza pulmonară diseminată.

Din metodele de depistare evidențiem, că majoritatea - 122 (90,4%) pacienți sunt depistați prin adresare la medicul infecționist sau de familie cu sindrom de intoxicație și bronhopulmonar, cu durata bolii de la 1 săptămână la 6 luni. Prin metoda activă au fost depistați numai 13 (9,6%) pacienți. „Masca” principală de manifestare clinică a fost cea pneumonică la 35

(26,0%) pacienți, care au primit o cură de tratament nespecific la medicul de familie până la diagnosticarea tuberculozei.

Corelația TB/HIV este ilustrată în fig. 2 din care constatăm că HIV a precedat tuberculoza la 72 (53,3%), ambele maladii au fost depistate în același timp - la 38 (28,1%), HIV s-a descoperit după tuberculoză - la 14 (10,4%), iar la 11 bolnavi nu a fost stabilit momentul depistării HIV. Tuberculoza este cea mai frecventă boală infecțioasă oportună la HIV-infectați și poate apărea în orice stadiu al infecției HIV. Observăm, că HIV-infecția a precedat tuberculoza în 53,3% din cazuri.

Contact cu bolnavi de tuberculoza au avut 94 (69,6%), din ei - 54 (57,4%) l-au avut în penitenciar, în concubinaj - 5 (5,3%), printre prieteni - 11 (11,7%), în familie - la 20 (21,3%) și în focare de deces - la 4 (4,2%).

Majoritatea pacienților aveau condiții de trai nesatisfăcătoare - 112 (82,9%) și doar o mică parte satisfăcătoare - 23 (17,1%). Predomină contingentul celor necăsătoriți - 105 (78%), dintre care celibatari - 50 (47,6%), divorțați - 39 (37,1%), concubinaj - 12 (11,4%), văduve - 4 (3,8%) și doar 30 (22,0%) erau căsătoriți. Migranții au alcătuit 10,4%. Nu au avut un loc de trai stabil - 114 (84,5%) pacienți.

Bolile concomitente la pacienții TB/HIV sunt arătate în fig. 3. Majoritatea pacienților au avut maladii concomitente sau diferiți factori de risc: utilizau droguri - 38 (28,1%), etiliști - 28 (20,7%), hepatită, preponderent „C” - 52 (31,5%), doar 1 pacient depistat cu diabet zaharat, 7 cu dereglări psihice, câte 1 pacient cu lues, osteomielită, câte 2 pacienți cu afectarea căilor respiratorii și ulcer duodenal. Din alte boli oportuniste s-au înregistrat: candidoza - la 9, pneumonia pneumocistică la - 1. Wasting sindrom au avut 11 pacienți.

Microscopia pozitivă a sputei a fost evidențiată la 19 (19,4%), cultura pozitivă s-a constatat la 34 (34,7%), microscopia și cultura pozitivă au fost depistate la 45

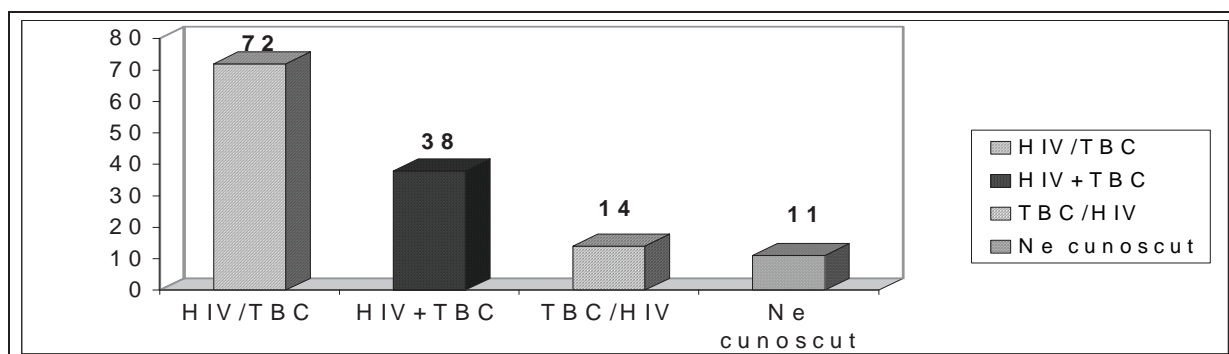


Fig. 2. Corelația TB/HIV

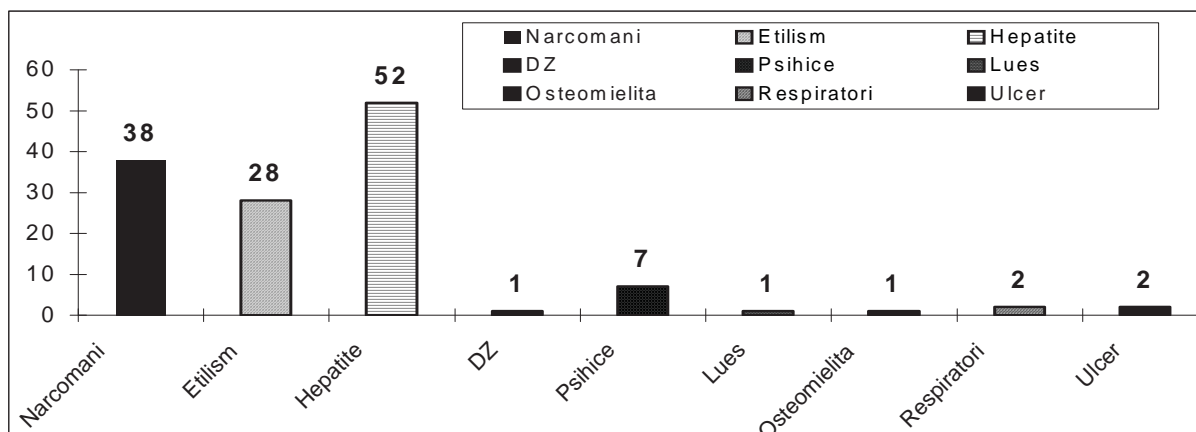


Fig. 3 Bolile concomitente a bolnavilor TB/HIV

(45,9%) pacienți. Așadar, predomină evidențierea MBT prin ambele metode - 45 (45,9%).

Rezistență la preparate antituberculoase au avut 34 (40,0%). Monorezistența s-a constatat la 6 (4,5%), polirezistența - la 9 (6,7%), MDR - la 39 (28,5%) bolnavi. Așadar, se observă că un procent mare ocupă MDR 39 (28,5%) care este influențat major de prezența infecției HIV/SIDA și a formelor avansate de tuberculoză.

Procesul tuberculos a fost unilateral limitat la 20 (14,8%), bilateral limitat - 5 (3,7%) pacienți, unilateral extins la 18 (13,3%) și o mare parte 92 (68,2%)

pacienți bilateral extins. Observăm, că au predominat procesele extinse bilaterale.

Caz nou de tuberculoză s-a depistat la 60 (74,1%), abandonuri - la 3 (3,7%), recidive - la 15 (18,5%) și 3 (3,7%) eșecuri. Deci predomină cazurile noi de tuberculoză (74,0%). Abandonul, eșecul terapeutic și recidivele au avut loc datorită faptului că spectrul de pacienți pentru ambele maladii este asemănător, majoritatea fiind din grupe vulnerabile (etiliști, narcomani etc.), duc un mod de viață dezordonat și nu primesc tratamentul.

Eficacitatea tratamentului a fost studiată pe un

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor decedați de TB/HIV în anii 2006 - 2009

Nr.	Anii	Total	Deces I an	%	Deces pe parcurs	%	Total decedați	%
1	2006	29	18	62,0	7	24,2	25	86,2
2	2007	24	8	33,3	7	29,2	15	62,5
3	2008	32	13	40,6	6	18,8	19	59,4
4	2009	22	5	22,7	3	13,6	8	36,4
Total		107	44	41,1	23	21,5	67	62,6

Tabelul 3

Eficacitatea tratamentului TB/HIV în anii 2006 - 2009

Anii	Nr. total pacienți	Nr pacienți rămași în viață	Vindecăți + tr. încheiat		Rezultat negativ al tratamentului					
			Nr.	%	Abandon	Cronici	Transfer	Prelungesc tratament	Total	%
2006	29	4	1	3,4	0	1	2	0	3	10,3
2007	24	9	7	29,1	1	0	0	1	2	8,3
2008	32	13	6	18,8	3	1	1	2	7	21,9
2009	22	14	10	45,4	2	0	1	1	4	18,2
Total	107	40	24	22,4	6	2	4	4	16	15,0

lot de 107 pacienți cu TB/HIV. Tratamentul antituberculos s-a indicat după spitalizare conform tipului de bolnav. Tratament ARV (antiretroviral) la SCRBI T. Ciorbu au primit 38 pacienți, iar 19 bolnavi nu au fost luați la evidență din diferite motive.

Analiza bolnavilor TB/HIV - decedați - 67 (62,6%), din 107 pacienți care s-au aflat la tratament antituberculos în SCMF în a.a. 2006 – 2009, este prezentată în tab. 2.

Din tab.2 relatăm că, în a. 2006 au decedat cel mai mare număr de pacienți: în I an 62,0%, iar în total pe parcursul următorilor ani - 86,2 %. Numarul persoanelor decedate TB/HIV în a. 2007 a început să descrească: în I an până la 33,3%, în total - 62,5%; a. 2008 în I an 40,6% , total 59,4% și a 2009 în I an 22,7 %, total 36,4%. Această descreștere se datorează asocierii tratamentului antiretroviral la cel antituberculos.

Eficacitatea tratamentului bolnavilor de TB/HIV este prezentată în tab. 3

Așa dar din tab. 2 observăm ca, eficacitatea tratamentului a fost cu succes (vindecat + tratament încheiat) la 24 (22,4%), insuccesul tratamentului (abandon, cronici) - la 8 (7,6%), sau transferat - 4 (3,7), prelungesc tratamentul - 4 (3,7%) pacienți.

Frecvența administrării tratamentului ARV la persoanele decedate de TB/HIV sunt demonstrate în tabelul 4.

Tabelul 4

Repartizarea bolnavilor TB/HIV decedați în dependență de tratamentul ARV

Anii	Nr. bolnavi decedați	Tratament ARV			
		Da		Nu	
		Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%
2006	25	6	24	19	76,0
2007	15	2	13,3	13	86,7
2008	19	1	5,3	18	94,7
2009	8	4	50,0	4	50,0
Total	67	13	23,2	54	76,8

Din tabelul 4 observăm că un număr foarte mic de persoane decedate de TB/HIV au primit tratament ARV, și numai în a 2009 acest indice se majorează până la 50,0 %. Din numărul total al pacienților decedați pe parcursul acestor ani 19 persoane nici nu au fost înregistrate la SCR BI.

Concluzii

1. La bolnavii cu co-infecție TB/HIV se atestă forme grave avansate de tuberculoză: infiltrativă - în 68,0%, inclusiv pneumonia cazeoasă - în 42,3 %; diseminată - în 16,0%, inclusiv generalizată - 22,1% și fibro-cavitară în 5,0% cazuri.

2. Tuberculoza cel mai frecvent se asociază HIV-infecției - în 48,0%, mai rar apare înaintea ei - în 5,3% și sunt depistate în același timp în 31,6%.

3. Statutul social și civil la majoritatea pacientilor sunt nesatisfăcătoare iar contactul cu bolnavii de tuberculoză a fost stabilit la 64,2 %.

4. Eficacitatea tratamentului la bolnavii TB/HIV este nesatisfăcătoare, decesele au constituit 62,6%, iar succesul tratamentului (vindecat + tratament încheiat) - 22,4%.

5. Pentru depistarea precoce a bolnavilor TB/HIV este necesară organizarea unui serviciu colaborativ între medicul ftiziolog și infecționist pentru a efectua depistare precoce și tratamentul combinat corect, care ar îmbunătăți indicii calității tratamentului acestor bolnavi.

Bibliografie selectivă

1. Ayles H et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. PLOS One, 2009, 4:e5602.

2. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV- infected adults and adolescents: recommendations from CDC. the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2004. 53(RR – 15): S 131 – S235.

3. Culev Veaceslav, Marina Grădinaru: Considerații asupra tuberculozei și HIV/SIDA infecției. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 3. „Probleme actuale în medicina internă”. 2007, p. 225 – 228.

4. Dean GL et al Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2002 16 (1): 75 – 83.

5. Getahun H et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. Clinical Infectious Diseases, 2010, 50:S201-S207; doi: 10.1086/651492.

6. Soltan Viorel. Managementul colaborativ al serviciilor de control al infecțiilor HIV/SIDA și tuberculoză. Autoreferat tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2010.

7. Ustian Aurelia, Mihaela Manea. Tuberculoza și HIV-infecția în mun. Chișinău. Materialele Conferinței a X-a a ftiziopneumologilor din Republica Moldova, 23 septembrie, 2004. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2004, 46-48.

8. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией// Проблема туберкулеза. 2010 №3, с. 3-9.

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinice ale 135 din cazuri de tuberculoză la HIV-infecția aflați la tratament în spitalul municipal de tuberculoză în anii 2006-2010. Au predominat bărbații (67,4%), vârsta între 20-40 ani

(80,0%). În 53,3 % din cazuri tuberculoza s-a dezvoltat pe fonul infecţiei HIV, în 10% tuberculoza a fost prima boală, iar în 28,1% ambele maladii au fost depistate în acelaşi timp. Pe parcursul tratamentului 62,0% din pacienţi au decedat, iar succesul tratamentului este de 22,4%.

Summary

Progressive Pulmonary Tuberculosis in HIV-infected patients

The clinical features of 135 cases of tuberculosis in HIV-infected patients have been studied. All patients were treated at Municipal Hospital in 2006-2010. Men predominated (67,4%), aged between 20-40 years (80,0). Tuberculosis developed on the background of HIV-infection in 53,3% cases, tuberculosis like first disease was in 10% of cases, in 28,1% of cases both of the diseases were diagnosed simultaneously. During therapy 62,0% of patients died, and treatment success is 22,4%.

POSSIBILITĂȚI DE UTILIZARE A IRADIERII FOTONICE DE BANDĂ LARGĂ ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

*T. Popescu¹, V. Vovc¹, A. Bobeico¹,
Iu. Nica², L. Pogorelschi²,
E. Maximov², V. Cebotari²,
C. Iavorschi^{2,3}*

IMSP, Spitalul Ftiziopneumologie Vorniceni¹, Institutul de Inginerie Electronică și Nanotehnologii „Dumitru Ghițu”², Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”³, Chișinău

Actualitatea temei abordate este determinată de lipsa preparatelor antituberculoase noi și rezistența majoră a micobacteriilor de tuberculoză (*M.tuberculosis*) față de cele cunoscute. În aceste condiții, important este elaborarea noilor metode nemedicamentoase, care ar putea fi utilizate în tratamentul complex al tuberculozei.

În acest context, prezintă interes metoda aplicării razelor ultraviolete din regiunea C a spectrului în tratamentul chirurgical al tuberculozei fibro-cavitare. Rezultatele cercetărilor au demonstrat că acest tip de iradiere posedă proprietăți bactericide semnificative față de *M.tuberculosis* în doză de numai 10 mJ/cm² [3,7].

La Institutul Central de Tuberculoză al Academiei de Științe Medicale din Federația Rusă în scopul stabilizării procesului patologic și sanarea cavernelor la

pacienții cu tuberculoză fibro-cavitară a fost elaborată și utilizată metoda de fotosanare [1,4]. Drept sursă de iradiere a servit instalația „Maria”. Componenta principală a instalației este laserul cu excimeri KrF, care generează radiație cu lungimea de undă 248 nm în impulsuri cu frecvența 100Hz.

Utilizarea acestei metode a adus la o pregătire mai rapidă și calitativă a pacienților pentru intervenția chirurgicală. La trei luni de tratament indicile abacilării în cazul aplicării fotosanației a constituit 69,6 % față de 44,1% în grupa de control. În același timp s-a micșorat numărul de complicații, letalitatea, astfel a crescut eficacitatea tratamentului chirurgical. În unele cazuri a dispărut necesitatea intervenției chirurgicale din motivul cicatrizării cavităților [1].

Deși, metoda propusă are o eficacitate înaltă, utilizarea ei este limitată în special din cauza costului foarte mare al instalației [3].

Mecanismul de acțiune a razelor ultraviolete asupra celulei bacteriene constă în formarea dimerilor de timină prin saturarea legăturilor covalente între două baze vecine care duce la modificarea moleculei ADN [2]. De menționat, că viteza de distrugere a ADN-ului este foarte mare. Recent [9], s-a demonstrat că reacția de dimerizare a timinei (pirimidina C₅H₆N₂O₂) sub acțiunea radiației ultraviolete durează circa 1 *PCS* (10⁻¹² sec).

În literatura de profil lipsec dovezi despre acțiunea negativă a razelor ultraviolete din regiunea C a spectrului în doze de 10 mJ/cm² asupra celulelor țesutului uman [8].

Din informația, pe care o posedăm, nu reiese necesitatea coerenței radiației ultraviolete pentru acțiunea de distrugere a bacteriilor și deci, nu este obligatorie utilizarea laserilor. Importantă este, în primul rând, lungimea de undă a fotonului (adică, energia), intensitatea și durata iradierii.

Din aceste considerente, în Laboratorul Tehnică Medicală al Institutului de Inginerie Electronică și Nanotehnologii al Academiei de Științe a Moldovei a fost elaborat și confecționat un dispozitiv care poate fi utilizat analogic instalației cu laser. Dispozitivul este destinat tratamentului cavităților infectate prin metoda iradierii fotonice de bandă largă. Spre deosebire de instalația cu laser, în dispozitivul autohton ca sursă de iradiere fonică de bandă largă s-a utilizat tubul cu vapori de mercur la presiune înaltă, care a dus la simplificarea construcției și micșorarea substanțială a costului. Dispozitivul generează iradiere fonică în banda de lungimi de undă λ=250-500 nm cu posibilitatea selectării segmentului spectral al iradiației [5].

În scopul testării dispozitivului a fost studiată acțiunea iradierii fonice *in vitro* asupra tulpinilor