

CARACTERISTICA TUBERCULOZEI PULMONARE CU REZISTENȚĂ MEDICAMENTOASĂ EXTINSĂ

Aurelia Ustian – conf. univ., dr. șt. med.,

Alina Malic – doctorand,

Nelea Cernenco – medic,

Valentina Vilc – asistent,

Stela Kulcițaia – conf. univ., dr. șt. med.,

Adriana Niguleanu – asistent, dr. șt. med.,

Carmina Paladi – medic, dr. șt. med.,

Evelina Lesnic – asistent, dr. șt. med.,

Catedra de pneumoftiziologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369883302, evelinalesnic@yahoo.com

Rezumat

Apariția recentă a TB XDR, practic netratabilă reprezintă o nouă amenințare pentru controlul tuberculozei la nivel mondial. Scopul studiului a fost evaluarea caracteristicilor bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu rezistență medicamentoasă extinsă. S-a studiat un lot de 70 bolnavi de TB XDR aflați la tratament în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie Chișinău în perioada 2006-2013. S-a estimat că genul masculin, vârsta adultului tânăr de până la 40 ani, statutul solitar civil, condiții de trai precare, consumul de alcool cronic și tabagismul constituie factori de risc generali cu pondere concludentă în dezvoltarea tuberculozei ($p < 0,001$), iar întreruperile în tratament, eșecul terapeutic favorizează dezvoltarea TB XDR. Rezistența extinsă s-a dezvoltat din caz nou în 42,9% bolnavi, iar din recidive în 57,1% cazuri. S-au vindecat 3,9%, au decedat 96,1%. Au decedat mai frecvent concludent bolnavii proveniți din recidive comparativ cu cei din caz nou ($p < 0,001$).

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, rezistență medicamentoasă extinsă

Summary. Features of pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance

The recent appearance of practically untreatable XDR-TB is a TB control great problem. The aim of the study was to evaluate the characteristics of pulmonary tuberculosis in patients with extensive drug resistance. It was assessed a group of 70 TB-XDR patients treated in the Municipal Hospital of Phthysiopneumology, Chisinau during 2006-2013. It was estimated that male gender, young adults up to age 40, civil solitary status, poor living conditions, chronic alcohol

consumption and smoking are general risk factors in the development of tuberculosis ($p < 0,001$) and treatment interruptions determine the development of XDR-TB. Extensive resistance was developed from the category of patients „new case” in 42.9% and 57.1% cases of relapse. It was estimated that only 3,9% cases were cured and 96,2% died. Death occurred more frequently in relapses cases compared with „new case” category.

Key words: pulmonary tuberculosis, extensive drug-resistance

Резюме. Характеристика легочного туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью

Появление в последнее время практически не поддающегося лечению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) представляет собой реальную угрозу в борьбе с туберкулезом во всем мире. Целью исследования была оценка особенностей больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ). В ходе исследования были проанализированы данные 70 больных туберкулезом легких с ШЛУ, находившихся на лечении в Муниципальной Клинической Фтизиопульмонологической больнице, Кишинев в период с 2006 по 2013 год. Было выявлено, что мужской пол, возраст до 40 лет, социальный одинокий статус, плохие условия жизни, хроническое употребление алкоголя и курение достоверно являются общими факторами риска в развитии туберкулеза ($p < 0,001$), а перерыв в лечении, неэффективность лечения, повторные курсы лечения способствуют развитию ШЛУ ТБ. Широкая лекарственная устойчивость была выявлена во время лечения среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом в 42,9% и 57,1% случаев, соответственно. В результате лечения выздоровели 3,9% больных, а летальный исход был в 96,2% случаев. Частота летального исхода среди случаев больных с рецидивом туберкулеза была достоверно выше по сравнению со случаями впервые выявленного туберкулеза ($p < 0,001$).

Ключевые слова: легочный туберкулез, широкая лекарственная устойчивость

Introducere. Tuberculoza pulmonară cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR) reprezintă o problemă globală de sănătate publică la momentul actual. OMS estimează că în anul 2013 aproximativ 480 000 de persoane au dezvoltat TB MDR, iar TB XDR a constiuit 9% din pacienții cu TB MDR [4, 5, 8].

TB XDR este definită ca rezistență la cel puțin două din preparatele antituberculoase de linia I-a (denumită ca multidrogrezistență (MDR TB) și la oricare preparat din grupul fluorochinolonelor și cel puțin unul din cele trei preparate injectabile de linia a II-a (capreomicină, kanamicină, ampicilină) [7]. Noțiunea de TB XDR a fost propusă în 2006 de Centrul de Control și Prevenirea Bolilor [1, 2] ulterior revizuită și introdusă în recomandări de către OMS [5].

Literatura de specialitate enumără următoarele cauze ale dezvoltării TB XDR: scheme terapeutice neadecvate, dozele insuficiente ale preparatelor antituberculoase, pierderea din supraveghere, identificarea tardivă a rezistenței la preparatele antituberculoase, ajustarea neadecvată a chimioterapiei antituberculoase, monitorizarea insuficientă a reacțiilor adverse, calitatea suboptimală a preparatelor antituberculoase, nerespectarea DOT și a altor măsuri de control al infecției tuberculoase [1, 2, 6, 7].

Rata joasă a succesului terapeutic și rata înaltă a letalității sunt condiționate de evoluția nefavorabilă a procesului în cazurile de TB-XDR în pofida administrării tratamentului conform schemelor accesibile. Costul tratamentului unui caz de TB XDR este de 483.000\$, fiind de 2 ori mai scump decât a unui pacient cu TB MDR. Preparatele noi antituberculoase: li-

nezolida, delamanida, bedaquilina crește eficacitatea terapeutică, astfel ridicând calitatea vieții și speranța de viață. Totuși numărul redus de studii clinice TB XDR întârzie gestionarea optimă a cazurilor și indicarea tratamentului adecvat [8].

Scopul studiului reprezintă evaluarea caracteristicilor bolnavilor de tuberculoză cu rezistență extinsă la preparatele antituberculoase.

Obiectivele. 1. aprecierea factorilor de risc de dezvoltare a TB XDR; 2. analiza etapelor de tratament a bolnavilor de TB XDR; 3. studierea eficacității tratamentului bolnavilor de TB XDR.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv și selectiv a unui lot de 70 bolnavi cu TB-XDR internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie în perioada anilor 2006-2013. Tratamentul pentru caz nou și recidivă până la aprecierea sensibilității micobacteriilor la preparatele antituberculoase a fost administrat conform schemelor standarde DOTS. La stabilirea spectrului de rezistență pacienții au fost incluși în schemele de tratament DOTS-Plus, ulterior la identificarea rezistenței extinse pacienții au administrat taratament conform schemelor individuale.

Rezultate. În studiu au predominat semnificativ bărbații - 54 (77,1 ± 5,01%) comparativ cu femeile - 16 (22,9 ± 5,02%) cazuri, ($p < 0,001$), cu un raport bărbați/femei= 3,4/1. Conform vârstei bolnavii s-au repartizat: 18-20 ani au avut 7 (10,0 ± 3,59%) bolnavi, 21-40 ani - 36 (51,43 ± 5,97%), 41-60 ani - 26 (37,14 ± 5, 77%) bolnavi și peste 60 ani - un singur pacient (1,4 ± 1,42%). Contactul tuberculos, factor de risc primordial al tuberculozei s-a identificat la 34

(48,6±5,97%) bolnavi. S-a constatat că contactul în penitenciar s-a identificat la 15 (21,4 ± 4,90%) bolnavi, contactul familiar - 13 (18,6 ± 4,65%) bolnavi și contactul apropiat - 6 (8,6 ± 3,35%) bolnavi. Nivelul de trai, fiind corelat cu nivelul social a fost diferențiat în satisfăcător și nesatisfăcător (spații supraaglomerate, lipsa comodităților esențiale). Astfel un nivel de trai nesatisfăcător s-a determinat la 57 (81,4 ± 4,65%) bolnavi. La gazdă au domiciliat 12 (17,1 ± 4,51%) bolnavi, în cămin social - 10 (14,3 ± 4,18%) persoane și 8 (11,4 ± 3,80%) au fost fără loc de trai.

Statutul social a fost apreciat în conformitate cu relațiile matrimoniale. Astfel, că 19 (27,1 ± 5,32) bolnavi au fost celibatari, 12 (17,1 ± 4,51%) - căsătoriți, au trăit în concubinaj 15 (21,4 ± 4,90) persoane și 21 (30,0 ± 5,48) au fost divorțate, văduvi - 3 (4,29 ± 2,42) persoane. Deprinderile nocive, atât de extinse la populația autohtonă precum consumul habitual de alcool s-a apreciat la 61 (87,1 ± 4,0) bolnavi și tabagismul activ la 44 (62,9 ± 5,78) bolnavi.

Tabelul 1

Caracteristica bolnavilor de TB XDR

Caracteristicile	M ± m (%)	Valoarea P
Genul masculin	54 (77,1 ± 5,01%)	< 0,001
Vârsta < 40 ani	43 (61,43 ± 3,43)	< 0,001
Civil solitar	43 (61,43 ± 3,43)	< 0,001
Condiții trai nesatisfăcătoare	57 (81,4 ± 4,65)	< 0,001
Consumul cronic de alcool	61 (87,1 ± 4,0)	< 0,001
Tabagismul activ	44 (62,9 ± 5,78)	< 0,01
Comorbiditățile	40 (57,14 ± 3,91)	>0,05

Factorii medico-biologici, precum comorbiditățile cu o relevanță clinică asupra riscului dezvoltării tuberculozei au constituit: bolile aparatului gastrointestinal - 16 (22,9 ± 5,02%) pacienți, hepatita virală 6 (8,6 ± 3,35%), diabetul zaharat - la 8 (11,4 ± 3,80%), bolile cronice respiratorii nespecifice - la 6 (8,6 ± 3,35%), narcomania - la 4 (5,7 ± 2,77%) bolnavi (tabelul 1).

Evoluția cazului de tuberculoză până la instalarea rezistenței extinse a apreciat că din caz nou au provenit 30 (42,9 ± 5,91%) bolnavi, iar 40 (57,1 ± 5,92%) - din recidivă, inclusiv 32 (45,7 ± 5,95%) din prima recidivă și 8 (11,4 ± 3,80) - din a doua recidivă. S-a constatat că în primii 5 ani recidiva s-a dezvoltat la fiecare al doilea bolnav (38 (54,3 ± 5,95%) bolnavi). În retratament după „abandon” au fost incluși 19 (27,1 ± 5,32%) bolnavi, inclusiv după o singură întrerupere - 13 (18,57 ± 4,65%) pacienți și după mai multe întreruperi - 6 (8,51 ± 3,34%) bolnavi. Din cei 21 (30,0 ± 5,48%) bolnavi cu eșec terapeutic, 1 eșec au dezvoltat 19 (27,14 ± 5,31%) pacienți și 2 eșecuri 2 (2,9 ± 1,99%) bolnavi. Tratamentul TB-XDR s-a

realizat conform regimului DOTS Plus la 57 (81,4 ± 4,65%) bolnavi și conform schemei individualizate la 13 (18,6±4,65%) bolnavi. Rezultatele terapeutice au fost înregistrate: decese 50 (96,2 ± 2,67%) bolnavi, doar 2 (2,9 ± 1,99%) pacienți s-au vindecat (Tabelul 2).

Tabelul 2

Rezultatul terapeutic final al bolnavilor de TB XDR

Rezultatul	n	M ± m%	p< 0,001
Vindecat	2	3,9 ± 2,67	
Deces (total)	50	96,2 ± 2,67	
<i>din caz nou</i>	18	36,0 ± 6,79	
<i>din recidivă</i>	32	64,0 ± 6,79	

La momentul finalizării studiului 18 (25,7 ± 5,22%) bolnavi au continuat tratamentul antituberculos. Analiza cazurilor de deces a stabilit, că din caz nou au decedat 18 (36,0± 6,79%) pacienți, inclusiv în primii 5 ani de evoluție 12 (66,7 ± 11,11%) bolnavi și la mai mult de 5 ani de evoluție 6 (33,33 ± 11,11%) bolnavi. La pacienții cu TB-XDR evoluată din recidivă, decesul a survenit la 32 (64,0 ± 6,79%) cazuri, inclusiv în primii 5 ani au decedat 19 (59,4 ± 8,68%) pacienți, iar în următorii 6 ani 13 (40,62 ± 8,68%) bolnavi. Pacienții cu recidivă în anamneză au decedat mai frecvent și concludent comparativ cu cazurile noi (p<0,01). Testul chi-patrat pentru aprecierea gradientului de corespondență a determinat atingerea pragului înalt statistic ($X^2 = 51,2$; p< 0,001) între grupurile de rezultat final al tratamentului.

Discuții. Studiul efectuat a demonstrat că tratamentul neadecvat și incompleanța contribuie în mod direct la dezvoltarea rezistenței medicamentoase în special a celei extinse. Depistarea oportună a TB XDR actualmente este facilitată de progresele înregistrate în detectarea sensibilității la preparatele antituberculoase. În anii studiatii pacienții nu au putut beneficia de un tratament precoce adecvat datorită absenței metodelor rapide de detecție a rezistenței medicamentoase. Actualmente metodele microbiologice contemporane (cultura pe mediile lichide, tehnicile molecular genetice (Xpert MTB/RIF) demonstrează o eficacitate înaltă în determinarea precoce a rezistenței medicamentoase. Aceasta permite ajustarea oportună a tratamentului la spectrul de sensibilitate în consecință reducând riscul decesului precoce. Rezultatele tratamentului bolnavilor de TB-XDR reflectă în mod direct situația serviciului ftiziopneumologic autohton.

Concluzii. Pacientul cu TB-XDR este persoană tânără, mai frecvent de gen masculin, având condiții nesatisfăcătoare de trai cu statut matrimonial de persoană solitară, cu deprinderi nocive (consum cronic de alcool, tabagism), cu contact tuberculos în anamneză și comorbidități.

TB XDR s-a dezvoltat statistic semnificativ mai frecvent din recidivele ale tuberculozei.

Rata înaltă a deceselor demonstrează ineficacitatea regimurilor terapeutice.

Implementarea pe scară largă a metodelor molecular - genetice rapide de detectare a rezistenței față de preparatele antituberculoase va facilita depistarea precoce a rezistenței, ceea ce va permite administrarea oportună a tratamentului corespunzător spectrului de sensibilitate.

Preparatele noi vor contribui la diminuarea riscului decesului și va îmbunătăți calitatea vieții acestor bolnavi.

Bibliografie

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs – worldwide in 2000–2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55(11): 301–305.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Notice

to readers: revised definition of XDR-TB. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55: 1176.

3. Confalonieri Marco, Rossella Cifaldi, Cinzia Longo, et al. Epidemiology of Tuberculosis and the Rise of XDR-TB. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2014, DOI 10.1007/s40506-014-0035z.

4. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: current concepts and future challenges. *Clin Med*. 2014;14:279–85.

5. Sotgiu G., Migliori G.B. *Facing multi-drug resistant tuberculosis*. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014. DOI:10.1016/j.

6. World Health Organization (WHO). *Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR.TB): recommendations for prevention and control*. *Weekly Epidemiol Record*. 2006; 81: 430-432.

7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Eds.: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. WHO/HTM/TB/2014.11.

8. Global tuberculosis report. WHO. Geneva 27, Switzerland, 2014.