

## UNELE PARTICULARITĂȚI ALE TUBERCULOZEI DROGREZISTENTĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Dmitrii Sain – dr. hab. în șt. med., prof. cercet., Ion Haidarlî – dr. hab. în șt. med.,  
conf. cercet., Lidia Rîvneac – dr. în șt. med., conf. cercet.,**

**Galina Crivenco – dr. în șt. med. conf. cercet., Tamara Tudos – dr. în șt. med. conf. cercet.,**

**Sofia Alexandru – master în managementul sănătății publice, ftiziopneumolog,**

**Anna Donica – master în managementul sănătății publice, ftiziopneumolog,**

**Evghenia Cula – cercet. șt., Sergiu Ciobanu – cercet. șt.,**

**Irina Marușceac - cercet. șt. stagiar,**

**IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**

*e-mail: dmitriisain@rambler.ru, tel. +373 69383128*

### **Rezumat**

Actualmente se fac referințe insistente asupra necesității stringente de coordonare a activităților în asigurarea unui control eficient al tuberculozei rezistente, inclusiv, în stoparea răspândirii formelor de MDR/XDR-TB care reprezintă o povară considerabilă pentru state, îndeosebi, pe fondalul crizei economice mondiale. Un pericol deosebit reprezintă tuberculoza cu rezistență extinsă (XDR, XXDR). Studiul prospectiv realizat prin analiza managementului tratamentului tuberculozei cu rezistență extinsă a 54 pacienți spitalizați în secțiile MDR necesită continuarea determinării particularităților de diagnostic și management în tuberculoza cu rezistență extinsă (XDR/XXDR). Se vor analiza cauzele principale ale dezvoltării rezistenței extinse, precum și a contingentului de pacienți cu XDR/XXDR primară și secundară. Vor fi elaborate scheme individualizate de tratament cu concretizarea duratei curei în funcție de caracterul rezistenței (MDR/XDR/XXDR primară și secundară).

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, tratament, multidrog-rezistență

### **Summary. Some aspects of the treatment of drug resistant tuberculosis in Republic of Moldova**

There are reports that indicate an urgent need to coordinate activities that ensure the effective control of this infection, including halting the spread of MDR / XDR / XXDR forms, which represents an important issue for several countries. Prospective study will be performed through the management of tuberculosis treatment with extensive resistance on 54 patients hospitalized in the MDR department to require continuation to determine of diagnosis and management features

in tuberculosis with extensive resistance. The study will contribute with information, analyses and assessment regarding the scale of the discussed issue. The main causes of the development of extensive resistance will be analyzed. Also the group of patients with primary and secondary XDR / XXDR will be examined. Individual treatment schemes will be developed which will include the treatment periods based on the nature of resistance (primary and secondary MDR/XDR/XXDR).

**Key words:** tuberculosis, treatment, multidrug-resistant

### Резюме. Некоторые аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Молдова

Феномен лекарственной устойчивости является серьезной проблемой в контроле туберкулеза. Высокие показатели частоты штаммов резистентных МБТ регистрируются как в регионах с высокой заболеваемостью, так и с более низкой. Обращается внимание на необходимость координации мероприятий направленных на строгое обеспечение эффективного контроля инфекции, особенно прекращения распространения ТБМЛУ/ШЛУ/ТЛУ инфекции, которая является серьезным бременем для страны. Предварительный анализ 54 больных с широкой лекарственной устойчивостью показал необходимость проведения специального научного исследования. Исследование будет способствовать познанию, анализу и оценке масштабов рассматриваемой проблемы. Будут анализированы основные причины развития широкой лекарственной устойчивости и контингент больных с первичной и вторичной ШЛУ/ТЛУ. Будут разработаны индивидуализированные схемы лечения с определением длительности курса в зависимости от характера устойчивости (первичной и вторичной МЛУ/ШЛУ/ТЛУ).

**Ключевые слова:** туберкулез, лечение, широкая лекарственная устойчивость

### Introducere

Anul 2015 a fost marcat prin realizarea Planului Complex al Acțiunilor de control și Profilaxie a tuberculozei multidrogrezistentă și cu rezistența extinsă a *M.tuberculosis* în regiunea Europeană pentru perioada 2011-2015. În prezent biroul European OMS a propus spre implementare Planul de activitate în strategia globală pentru perioada 2016-2020 și perspectivele până în anul 2035, direcționată spre eradicarea tuberculozei în Uniunea Europeană. Scopul principal al acestui plan este profilaxia răspândirii TB și TB M/XDR în toate țările membre ale OMS din regiunea Europeană [3].

Reuniunea ministerială a țărilor cu povară înaltă prin tuberculoza MDR/XDR (Beijing, 1-3 aprilie 2009) a recomandat studierea frecvenței acestor forme de chimiorezistență și declararea către OMS a datelor obținute pentru evaluarea problemei în cauză la scară mondială. Necesitatea acestei Reuniuni ministeriale a fost cauzată de apariția în ultimele decenii a tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la majoritatea medicamentelor existente pentru tratamentul tuberculozei, care reprezintă o amenințare majoră pentru eforturile globale de control al tuberculozei.

Nivelul rezistenței *M.tuberculosis complex* la scară mondială diferă de la regiune la regiune a globului. Testarea sensibilității la antibiotice este obiectul modernizării continue în microbiologia tuberculozei. Perfecționarea metodelor rapide de apreciere a rezistenței *M.tuberculosis complex* către tuberculostatice este extrem de necesară și binevenită la etapa actuală. Deși se aplică metode sofisticate de testare a rezistenței, diagnosticul cazurilor de M/XDR TB tot mai

frecvent este stabilit cu întârziere sau incorect. O altă problemă reprezintă cazurile de rezistență la Rifampicină, depistate prin metode molecular-genetice Gene Xpert MBT/Rif la pacienți cu procese limitate și fără date de contact cu bolnavi de tuberculoză rezistentă [1, 2].

Dezvoltarea tuberculozei multirezistente (TB-MDR) și extensiv-rezistente (TB XDR) creează probleme în controlul tuberculozei, în special, acolo unde se raportează cea mai înaltă prevalență a TB M/XDR la cazurile noi și re-tratamente. În ultimii 5 ani în republică fiecare al patrulea pacient cu tuberculoză caz nou și mai mult de 2/3 din re-tratamente au fost depistați cu MDR TB. În unele localități, în special, în orașe și în localitățile din zona centrală, prevalența TB MDR constituie peste 40 la sută din cazurile noi și peste 70 la sută din re-tratamente [5].

O problemă deosebită reprezintă faptul că, conform datelor analizei Comitetului de management al TB drogrezistente, ponderea tuberculozei cu rezistență extinsă (XDR) constituie 18% din 1036 de cazuri prezentate în anul 2015 pentru includere în cohorta de inițiere a tratamentului cu preparate de linia II [3, 4].

**Scopul studiului.** Studierea și evaluarea particularităților tabloului clinic și evoluției tuberculozei MDR și rezistență extinsă (XDR, XXDR).

**Material și metode.** Analiza pe anumiți parametri a 54 de cazuri cu TB M/XDR și tratament antituberculos (anul 2012) în secțiile MDR.

**Rezultate.** S-a stabilit că din 54 de cazuri până la depistarea chimiorezistenței extinse (XDR) la 50,0% (27) de pacienți a fost înregistrat eșec terapeutic, la 25,9% (14) – recidiva tuberculozei multidrogrezistente, la 24,0% (13) tuberculoza M/XDR purta caracte-

ter primar, 33 din 54 (61,1%) de pacienți au comis abandon sau întreruperi repetate ale tratamentului. Aceștea în prezent OMS recomandă să fie înregistrați ca *Pierduți din supraveghere*. Pe grupe de vârstă 88,2% revin grupei productive și apte de muncă (22-54 de ani). Raportul bărbați/femei (45/9) este de 5,0:1,0, deci, ponderea pacienților de sex masculin constituie 83,3% și cea a pacienților de sex feminin – 16,6%. După starea socială pacienții cu condiții de trai nesatisfăcătoare constituie 80% (43 de cazuri), fără anumit loc de trai – 18,5% (10 cazuri), fără studii – 18,5% (10 cazuri), cu studii primare – 55,5% (30 de cazuri), cu studii medii – 25,9% (14 cazuri). Din totalul de cazuri, 40,7% (22 de cazuri) constituie pacienții celibatari, 59,2% (32 de cazuri) – pacienții cu invaliditate pe patologia tuberculoză M/XDR, 25,9% (14 cazuri) – pacienții pensionați, 27,7% (15 cazuri) – pacienții fără poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală și doar 14,8% (8 cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Merită o deosebită atenție faptul, că până la stabilirea drogrezistenței (M/XDR) doar la 42,6% (23 de cazuri) a fost stabilit contactul cu sursa de infecție tuberculoasă, iar la 74,0% (40 de cazuri) au fost prezenți factori agravanți, inclusiv la 44,4% (24 de cazuri) – fumatul de tutun și la 42,6% (23 de cazuri) – abuz de alcool.

Depistarea tuberculozei cu drogrezistență extinsă la 100% de cazuri s-a făcut prin adresare când pacienții prezentau simptomatologia caracteristică pentru tuberculoză pulmonară – tusea cu expectorație (100%), dispnee (83,3%), intoxicație tuberculoasă (100%). Debutul bolii la 94,4% de pacienți a fost de evoluție subacută și la 3 cazuri noi (5,5%) procesul s-a dezvoltat acut și aceasta denotă gradul scăzut de integrare a serviciului de fiziopneumologie cu medicina primară. La 25,9% (14 cazuri) de pacienți recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a stării sociale nesatisfăcătoare.

Pe formele clinico-anatomice ale tuberculozei forma fibro-cavitară a constituit 29,6% (16 cazuri), tuberculoza pulmonară diseminată – 24,0% (13 cazuri) și tuberculoza pulmonară infiltrativă – 46,3% (25 cazuri), patologia concomitentă și asociată a constituit 75,9% (41 de cazuri).

La majoritatea cazurilor procesul tuberculos extins era însoțit de distrucții multiple bilaterale, la 2/3

au fost sechele de tuberculoză – pneumofibroscleroză pronunțată, bronșiectazii și formațiuni buloase.

#### Concluzii:

1. Perfecționarea metodelor de testare rapidă a sensibilității prin ajustarea concentrațiilor preparatelor a contribuit esențial la optimizarea unui diagnostic precoce și corect al cazurilor complicate de MDR TB și depistarea precoce a cazurilor cu rezistență la limită sau ajustarea schemelor de tratament în concordanță cu gradul de rezistență și paternul de mutații depistate.

2. Luarea regulată a medicamentelor antituberculoase este un element cheie al reușitei tratamentului. Eșecul tratamentului mai frecvent este legat nu de selectarea inadecvată a drogurilor și a dozei acestuia, ci de întreruperea samavolnică a tratamentului, care deseori duce la apariția tulpinilor de *M.tuberculosis* rezistente la medicamente.

3. Un pericol deosebit o reprezintă problema globală – tuberculoza cu rezistență extinsă (XDR, XXDR). Pentru depistarea XDR și XXDR TB, OMS recomandă perfecționarea metodelor de diagnosticare, tratamentul tuberculozei și măsurile de prevenire a formării rezistenței extinse.

5. Se preconizează efectuarea unei tematici științifice speciale întru studierea gradului de răspândire și caracterului rezistenței medicamentoase la preparatele de linia II, cât și elaborarea tacticii și combinațiilor medicamentoase cu calcularea dozei optime în tratamentul acestei forme de tuberculoză.

#### Bibliografie

1. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* World Health Organization. 2007;174.
2. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* World Health Organization. 2014.
3. WHO. *План действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ, 2016-2020 гг.* 2015.
4. Саин, Д.О., Круду, В.Н., Хайдарлы, И.Н., Доника, А.Ф., Неполук, Л.Ф., Рывняк, Л.П., Кривенко, Г.Т., Цымбаларь, Т.В., Максименко А.В. *Некоторые аспекты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Молдова*. Збірник матеріалів конференції. Львів. 2012;9:52-56.
5. Protocol clinic național „*Tuberculoza la adult*” Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2015.