

# TUBERCULOZA REZISTENTĂ LA COPII

Stela KULCIŢKAIA - dr. şt. med., conf. univ.

Catedra de pneumoftiziologie  
IP USMF „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova  
tel.: +373 693 19 109; e-mail: [stela.kulcitkaia@usmf.md](mailto:stela.kulcitkaia@usmf.md)

## Rezumat.

Introducere. OMS estimează în 2020 1 mln copii bolnavi de tuberculoză (TB), 25000 cu TB rezistentă, doar 10% fiind diagnosticaţi şi trataţi. TB rezistentă la copii este primară. Diagnosticul şi tratamentul TB rezistentă la copii prezintă dificultăţi. Scopul lucrării. Studiarea impactului factorilor de risc şi a particularităţilor de evoluţie a TB rezistentă la copii. Material şi metode. S-a efectuat o cercetare retrospectivă descriptivă evaluând foile de observaţie a 206 copii cu TB rezistentă internaţi pentru tratament în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chişinău în perioada de timp 2009-2018. Rezultate. A predominat vârsta  $\geq 15$  ani - 92 (45%). Depistarea activă a constituit 157 (76%), pasivă - 49 (24%) cazuri. Majoritatea - 184 (89%) au fost în contact TB, inclusiv 125 (68%) cu bolnavi de TB rezistentă. Formele clinice de TB au fost: TB ganglionilor limfatici intratoracici - 101 (49%), complex TB primar - 22 (10%), TB infiltrativă - 76 (36%), pleurisie - 4 (2%). IDR 2 UT pozitivă normoergică au avut 126 (61%), hiperergică - 44 (21%), negativă - 33 (16%) copii. Rezistenţa a fost confirmată prin cultură în 80 (39%) cazuri, în 49 (24%) – s-a administrat tratamentul empiric. Rezultatul tratamentului a fost pozitiv în 100% cazuri. Concluzii. Contactul cu un bolnav TB rămâne factorul de risc major pentru copii. Confirmarea microbiologică a TB rezistente la copii este o dilemă. Copiii tolerează bine preparatele antituberculoase şi rezultatul tratamentului este pozitiv.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, rezistenţă, copii.

## Summary. Resistant tuberculosis in children

Introduction. WHO estimates in 2020 1 million children with tuberculosis (TB), 25000 with resistant TB, only 10% being diagnosed and treated. Resistant TB in children is primary. The diagnosis and treatment of TB in children is difficult. The purpose of the work. Studying the impact of risk factors and the peculiarities of the evolution of resistant TB in children. Material and methods. It was performed a cohort retrospective study that included 206 patients, aged  $<18$ , with resistant TB, for 2009-2018 years, undergoing treatment at the Municipal Clinical Hospital of Phthisiopneumology in Chisinau for the period 2009-2018 years. Results. Age predominated  $\geq 15$  years - 92 (45%). Detected by active screening 157 (76%) patients, passive case finding - 49 (24%). The majority 184 (89%) are from contact clusters, among them 125 (68%) with resistant TB. It was diagnosed with intrathoracic lymph nodes TB 101 (49%), primary TB complex - 22 (10%), infiltrative TB - 76 (36%), pleurisy - 4 (2%). IDR 2 UT resulted in normoergic reaction 126 (61%), hyperergic - 44 (21%), negativ - 33 (16%). Drug resistance, confirmed by culture positive test in 80 (39%) cases, in 49 (24%) - empirical treatment was administered. Positive treatment outcome resulted in 100% cases. Conclusion: Resistant TB in children reflects transmission of a resistant strain from an adult contact source. Confirmation microbiological resistant TB in children is a dilemma. Children tolerate antituberculosis drugs well and the result of treatment is positive.

**Key-words:** tuberculosis, resistance, children.

### Резюме. Резистентный туберкулез у детей

Введение. По оценкам ВОЗ, в 2020 году будет 1 миллион детей с туберкулезом (ТБ), 25 000 - с резистентным ТБ, и только 10% диагностируются и получают лечение. Устойчивый туберкулез у детей является первичным. Диагностика и лечение резистентного туберкулеза у детей представляет трудности. Цель статьи. Изучение влияния факторов риска и особенностей течения резистентного туберкулеза у детей. Материал и методы. Ретроспективное исследование было выполнено с оценкой наблюдения 206 детей с резистентным туберкулезом, госпитализированных для лечения в Городскую клиническую больницу фтизиатрии в Кишиневе в период 2009-2018 гг. Полученные результаты. Возраст преобладал  $\geq 15$  лет - 92 (45%). Активное выявление было в 157 (76%), пассивное - 49 (24%) случаев. Большинство - 184 (89%) находились в контакте с туберкулезом, в том числе 125 (68%) с резистентными туберкулезом. Клиническими формами туберкулеза были: внутригрудных лимфатических узлов - 101 (49%), первичный туберкулезный комплекс - 22 (10%), инфильтративный туберкулез - 76 (36%), плеврит - 4 (2%). IDR 2 UT положительный, нормоэргический - у 126 (61%), гиперэргический - у 44 (21%), отрицательный - у 33 (16%) детей. Устойчивость подтверждена культурой в 80 (39%) случаях, в 49 (24%) - эмпирическое лечение. Результат лечения был положительным в 100% случаев. Выводы. Контакт с больным туберкулезом остается основным фактором риска для детей. Микробиологическое подтверждение детского резистентного туберкулеза является дилеммой. Дети хорошо переносят противотуберкулезные препараты и результат лечения положительный.

**Ключевые слова:** туберкулез, резистентность, дети.

### Introducere

TB rămâne a fi o povară la nivel global - cauza dominantă în morbiditatea și mortalitatea mondială, plasându-se în topul celor 10 patologii „lideri” ai deceselor la nivel global. Conform OMS 1.7 bilioane din populația globului, ceea ce reprezintă 23% (1/4), sunt infectate cu *Mycobacterium tuberculosis*. La nivel global, diagnosticul de TB în anul 2018 a fost stabilit la 10 mln. adulți și 1 mln. copii. Cu atât mai mult, o îngrijorare majoră o prezintă TB rezistentă la medicamente. În 2019 OMS menționează în cadrul *Global Tuberculosis Report* că de TB rezistentă în 2018 au suferit  $\frac{1}{2}$  mln. persoane. În 2020 se estimează 1 mln. copii bolnavi de TB, 25 000 din ei - cu TB rezistentă. TB-boală la copii este cunoscută drept un indicator epidemiologic, fiind rezultatul transmiterii infecției de la adulții bolnavi [1, 2, 3, 2, 4]. Astfel, la nivel mondial, ultimele rapoarte menționează 1 mln. de copii (0- 14 ani) bolnavi cu TB și 727 000 mii cazuri cu vârsta cuprinsă între 10-19 ani. 52% dintre copiii bolnavi fac parte din categoria de vârstă 0-5 ani, ceea ce argumentează afirmația OMS privind greșelile de diagnostic, lipsa raportării cazurilor către programele naționale TB, care constituie la acest grup 69%, față de vârsta 4-14 ani cu 40% [54, 69, 70]. Cu privire la TB MDR la copii se estimează 25 000 cazuri, 1200 cazuri TB XDR și 58 000 cu monorezistență la izoniazidă (TB HMR) [1, 2, 3, 2, 4].

Situația epidemiologică a TB este alarmantă și în Republica Moldova, deși pe parcursul ultimilor ani se urmărește o stabilitate, datorită eforturilor depuse. Nu trebuie neglijată includerea RM în rândul celor 30 de state cu povară înaltă a tuberculozei rezistente, prezentată în cadrul *Global Tuberculosis Report*, 2019 [1].

Evoluția cazurilor de TB la copii este demonstrată în figura de mai jos [7, 9].

Tabloul clinic al TB rezistente la copii nu este diferit de cea sensibilă, de aceea depistarea și diagnosticul constituie o adevărată provocare. Comparativ cu adulții există un șir de variații, legate de particularitățile de vârstă. Astfel, conform severității și prezentării clinice, copii  $\leq 2$  ani dezvoltă o formă mai severă, diseminată sau meningită tuberculoasă, respectiv cu mortalitate crescută. Mai mult ca atât, aceștia alcătuiesc 50% dintre toate cazurile TB, inclusiv și TB MDR. O altă particularitate copiilor până la 2 ani o constituie imaturitatea hepatică, respectiv metabolizarea preparatelor medicamentoase are loc mai lent decât la cei mai mari. Categoria de vârstă 2-12 ani tind să aibă TB paucibacilară, non-cavitară. Cei mai mari de 10 ani au o patologie similară adulților, cu cavități vizualizate la radiografia pulmonară și respectiv prezintă risc de a transmite infecția [1, 5, 6, 7].

Identificarea rezistenței la copii prezintă impedimente, datorită dificultății acestora de a expectora sputa, formelor frecvent extrapulmonare, TB paucibalară și overlap-ului simptomatic cu alte patologii ale copilului. Respectiv, confirmarea bacteriologică, moleculară a rezistenței este la fel de problematică. Mai mult ca atât, standardul de aur - detectarea prin cultură a *Mycobacterium tuberculosis*, oferă confirmarea diagnosticată clinico-radiologic, doar în 15-20% cazuri. Obiectivul Strategiei END TB, Child and Adolescent Working group, 2018, menționează necesitatea introducerii unui test de diagnostic rapid, care nu este bazat patogenetic sau prin utilizarea sputei și care să testeze probe ușor de obținut [1, 2, 6].

Tabloul epidemiologic al TB în cazul copiilor este îngrijorător, în special din punctul de vedere al diagnosticului și asigurarea tratamentului [1, 2, 3, 7, 8].

**Scopul cercetării.** Studiarea impactului factorilor de risc în dezvoltarea rezistenței și a particulari-

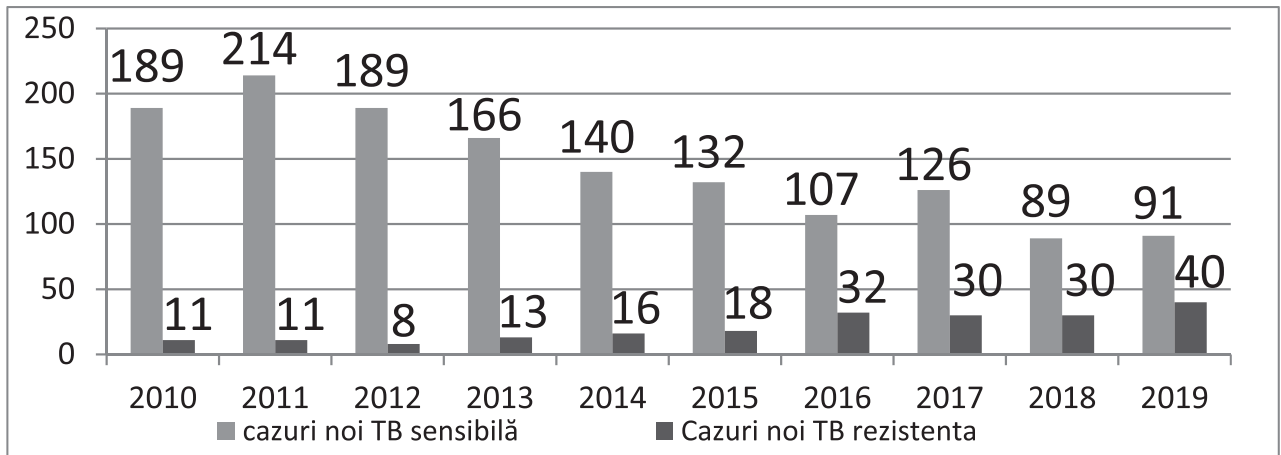


Figura 1. Numărul cazurilor noi de TB la copii.

tăților de evoluție a TB rezistente la copii, pentru un management eficient al patologiei.

**Material și metode.** S-a efectuat o cercetare retrospectivă, descriptivă și selectivă evaluând foile de observație a 206 copii cu TB rezistentă internă pentru tratament în secția copii, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău, în perioada de timp 2009-2018. Procesarea statistică a datelor obținute a fost efectuată utilizând Microsoft Excel XP, s-a calculat eroarea reprezentativă (eroarea standard, ES).

**Rezultate.** Analiza datelor referitor la cazurile de TB rezistentă la copii în perioada anilor 2009-2018 a fost stabilită repartizarea cazurilor pe ani, prezentată în figura 1, cele mai multe cazuri înregistrându-se în ultimii trei ani.

Repartiția copiilor de TB rezistență pe genuri a reliefat o ușoară predominare a băieților - 111 cazuri ( $54,0 \pm 4,07\%$ ), față de fete cu o pondere de 95 ( $46,0 \pm 4,07\%$ ) cazuri. Raportul fete/băieți a constituit 1:1,2. Repartizarea conform grupelor de vârste a scos în evidență faptul că cele mai multe cazuri, aproximativ o treime, au fost în categoria de vârstă 15-18 ani - 92 ( $45 \pm 3,84\%$ ) și 0-5 ani - 63 ( $31 \pm 3,84\%$ ) cazuri.

Analizând căile de depistare s-a stabilit că a predominat depistarea activă (examenul profilactic) - în 157 (76%), iar depistarea pasivă (examinarea copiilor simptomatici) a fost în 49 (24%) cazuri. Majoritatea - 184 (89%) copii au fost în contact TB, inclusiv în 125 (61%) cazuri sursa de contact era cu TB rezistentă.

Analiza factorilor de risc ce influențează evoluția TB sub aspectul epidemiologic esențial - contactul cu bolnav de TB a stabilit că majoritatea copiilor se infectează în cadrul contactului intradomiciliar, cu părinți sau rude apropiate, precum frați/surori, buni. Distribuția copiilor conform sursei de contact a fost următoarea: cu părinții - 122 ( $66,7 \pm 3,85\%$ ) pacienți, urmat de contact cu rude apropiate - 21 ( $11,3 \pm 2,59\%$ ). Contactul TB nu a fost posibil de identificat în 9 cazuri ( $5,3 \pm 1,83\%$ ). Administrarea chimioterapiei preventive anterior depistării TB a fost menționată doar la 21 copii, care constituie  $\approx 10\%$  cazuri din numărul total.

Statutul socio-economic precar este un factor de risc decisiv în evoluția infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*. În categoria pacienților cu condiții nesatisfăcătoare de viață: lipsa domiciliului stabil, supraaglomerarea încăperilor de locuit, bucătărie comună pentru mai multe familii, locuință umedă întunecoasă

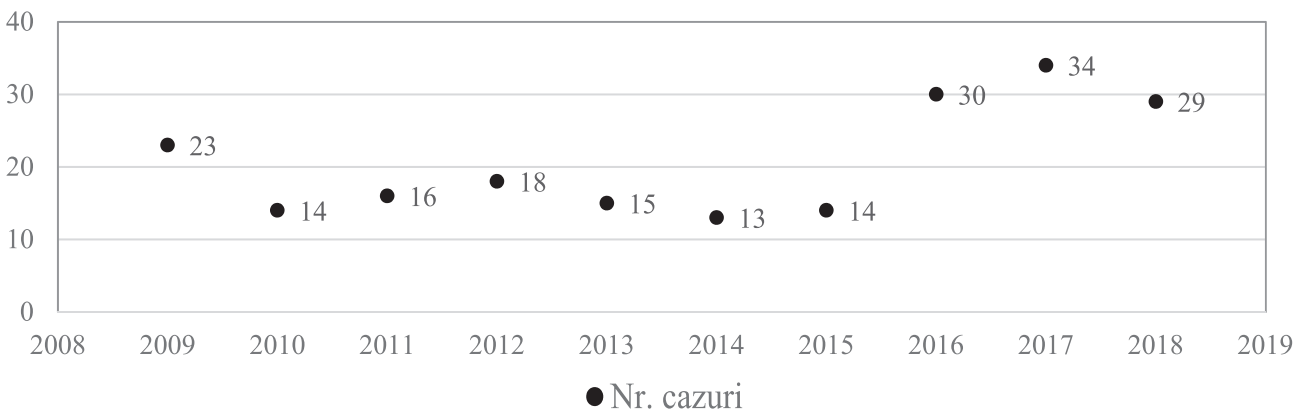


Figura 2. Distribuția cazurilor pe ani.

au fost constatate în 118 (57,3±4,04%) cazuri, în 92 (44,6±4,05%) cazuri părinții copiilor nu aveau un loc stabil de muncă. Migrația este cunoscută drept un factor social în dezvoltarea TB. Din familie de migranți au fost 25 copii (12±2,65%).

Analiza prezenței comorbidităților a demonstrat asocierea TB rezistente cu un șir de patologii care influențează nemijlocit riscul bolii, evoluția afecțiunii și potențial de traversare a TB sensibile în TB rezistentă, deși în cadrul studiului s-a observat mai frecvent prezența TB rezistente primare. Am constatat prezența TB în asociere cu maladii concomitente la 65 de pacienți, care constituie 1/3 din totalitatea lotului. Astfel, cea mai frecventă afecțiune asociată este anemia - 15 (23,1±5,23%), urmată de maladiile cronice respiratorii (astm bronșic, bronșite cronice) - 8 (12,3±4,07%), alergologice - 8 (12,3±4,07%), ulterior, prezența bolilor neuropsihice (schizofrenie, encefalopatii) - 7 (10,8±3,84%), maladiilor cardiovasculare - 6 (9,2±3,59%) și maladii ale tractului gastro-intestinal (enterobioza) - 6 (9,2±3,59%). În număr mai mic s-au întâlnit antecedentele chirurgicale - 3 (5,7±3,17%) și maladia HIV - 2 (3,1±2,14%): ambii pacienți administrând TARV la momentul depistării TB și maladie cronică renală - 2 (3,1±2,14%). Imunizarea specifică cu vaccinul BCG este o metodă de prevenție a formelor grave de TB la copii, precum TB miliară și meningita tuberculoasă. Copii vaccinați au fost 185 (90±2,45%), nevaccinați - 21 (10±2,45%).

Lotul de copii a fost analizat din perspectiva tipului de caz clinic. S-a observat faptul că majoritatea pacienților s-au încadrat în categoria „caz nou” - 181 (88,0±2,65%). Doar 11 (5,3±1,83%) copii au fost internați cu recidivă de TB. Cu „retratament” după eșec terapeutic au fost 8 (4,0±1,60%) - pacienți. În final, cu „retratament” după ce au fost pierduți din supraveghere - 5 (2,67±1,32%) - pacienți. Cazuri cronice nu au fost identificate. Așadar, se constată cazurile noi ca fiind cu TB rezistentă primară - 88% și restul cazurilor - 12% cu TB DR secundară.

Pattern-ul diagnosticurilor clinice analizate în studiu a elucidat faptul că celor mai mulți pacienți li s-a stabilit diagnosticul de TB ganglionilor limfatici intratoracici - 101 (49,2±4,08%), respectiv formă de TB extrapulmonară, urmat de TB pulmonară infiltrativă - 76 (36,8±3,90%) și complex tuberculos primar - 22 (10,7±2,52%) pacienți. Cu diagnosticul de Pleurezie TB au fost - 4 (2,0±1,14%) copii și 3 (1,3±0,94%) cu TB pulmonară diseminată.

Confirmarea microbiologică a TB rezistente la copiii reprezintă o problemă condiționată de mai multe momente: dificultăți în colectarea produsului patologic, predominarea formelor extrapulmonare de TB, copiii sunt paucibaciliferi. În cazurile copiilor incluși

în studiu confirmarea microbiologică a fost următoarea: prin examenul microscopic BAAR pozitiv s-a detectat în cazul a 27 (13,3±2,78%) pacienți. Etiologia TB prin creșterea culturilor de *Mycobacterium tuberculosis* pe mediu Lowenstein-Jensen (mediu solid) a fost la 37 (24,7±3,52%) pacienți. Identificarea *Mycobacterium tuberculosis* pe mediu lichid (BACTEC) a fost în 43 (21,3±3,34%) cazuri. Utilizarea tehnicii PCR XpertMTB/RIF începând cu anul 2013 în RM a adus noi speranțe în rapiditatea diagnosticului TB, în special al celei rezistente. Etiologia TB și rezistența la rifampicină prin metoda de polimerizare în lanț a fost confirmată la 34 (16,7±3,04%) pacienți. Astfel confirmarea microbiologică prin toate metodele a cumulat 76% copii, în restul 24% cazuri confirmarea TB a fost clinico-radiologică.

Examenul radiologic a fost prioritar în examinarea copiilor cu tuberculoză rezistentă. Afectarea ganglionilor limfatici intratoracici au avut 101 (49,2±4,08%) pacienți, inclusiv 36 (15,7±2,40%) cu diseminăție. Printre copiii cu afectare pulmonară - 101 (49,2%) - TB infiltrativă, complex primar și TB diseminată, afectare bilaterală au avut 34 (14,8±2,34%), cu destrucție 34 (14,8±2,34%), afectare pulmonară unilaterală - 28 (12,2±2,16%), prezența cavernelor - 9 (3,9±1,28%), atelectazie - 9 (3,9±1,28%) pacienți.

Printre copiii cu rezultat pozitiv al culturilor și cu Xpert/RIF pozitiv (114 - 55%), în care cazuri a fost posibil de determinat sensibilitatea micobacteriilor a predominat multirezistența (MDR TB) (rezistență la rifampicină+izoniazidă) - 87 (76,4±4,75%), polirezistență au avut - 13 (11,1±3,51%), monorezistență - 8 (6,9±2,84%) și rezistență extinsă (XDR TB) - 6 (5,6±2,56%) pacienți.

Pe lângă examenul radiologic și bacteriologic a fost efectuat în totalitate și testul cutanat la tuberculină. Rezultat pozitiv - prezența papulei  $\geq 5$  mm la nevaccinați BCG și papulă 10-16 mm la vaccinați BCG au avut 126 (61,3±3,98%) pacienți. Rezultat hiperergic, interpretat precum diametrul papulei  $\geq 17$  mm sau reacție veziculonecrotică, sau limfangită și/sau adenopatie regională au avut - 44 (21,3±3,34%) pacienți. Rezultat negativ, interpretat în cazul prezenței doar a hiperemiei, punct în locul injectării sau papulă  $\leq 4$  mm la nevaccinați BCG și  $\leq 9$  mm la vaccinați BCG s-a identificat la 33 (16,0±2,99%). Neexaminați au constituit 4 (2,0±1,14%) copii.

Tratamentul administrat copiilor cu TB rezistentă a fost conform schemei standard în 144 (70±4,06%), empiric - 49 (24%), individual - 12,3 (6,0±1,94%) cazuri. Modificarea schemei de tratament a fost la 36 de pacienți (17,4±3,09%), cauzele fiind prezența reacțiilor adverse. Cele mai multe reacții adverse s-au încadrat în categoria „toxice” - 17 (47,2±9,80%), urmate

de reacții adverse alergice - 8 (22,2±8,54%), mixte - 7 (19,04±8,00%) și altele- 4 (11,0±7,33%) cazuri. Eficacitatea tratamentului s-a determinat prin monitorizarea clinico-radiologică și microbiologică. Dinamică clinică pozitivă a survenit la 2 luni de tratament la - 85% pacienți, ≥2 luni- 15% pacienți. Dinamică radiologică pozitivă a fost detectată la 78% după 6 luni de tratament. Rezultatele finale ale tratamentului au fost stabilite în baza resurselor oferite de către Sistemul Informatic de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei. Respectiv, cu rezultatul „tratament încheiat” au fost cei mai mulți copii - 50 (33,3±3,85%), în categoria „vindecat” s-au încadrat- 49 (32,7±3,83%) pacienți, 27 (18,0±3,14%) sunt din categoria „altele”, prevăzută pentru pacienții a căror date nu au fost înscrise în sistem sau care nu au finalizat tratamentul, pierduți din evidență - 17 (11,3±2,59%), eșec - 8 (5,3±1,83%).

**Discuții.** Pentru anumite grupuri de vârstă sunt bine cunoscute diverse particularități distinctive. În cazul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* se atestă un risc major în cazurile copiilor cu vârsta mai mare de 15 ani reieșind atât din perturbările hormonale caracteristice cât și distincțiile psiho-emoționale cunoscute pentru acest grup de vârstă. Totodată, este mare riscul și pentru copiii cu vârsta de până la 5 ani reieșind din imaturitatea proceselor imuno-protectorie și intimitatea mai mare al contactului posibil cu un adult bolnav de TB. În 1/3 s-a determinat evoluție complicată a bolii: pleurezie, hemoptizie, insuficiență respiratorie.

Diagnosticul TB rezistente la copii constituie un proces complex care include în sine mai multe elemente, începând cu un examen obiectiv detaliat, urmat fiind de examenul microbiologic: microscopie, metoda culturală, XpertMTB/RIF și examenul radiologic. La majoritatea pacienților cu examen bacteriologic pozitiv a fost confirmată multirezistența. Tabloul radiologic a demonstrat la o treime pacienți afectare pulmonară extinsă cu destrucții, caverne, pleurezie, atelectazie și 50% cu afectarea ganglionilor limfatici intratoracici.

Tratamentul TB rezistente constituie un proces îndelungat și dificil de elaborat, întrucât necesită adaptarea preparatelor la greutatea pacientului, forma clinico-radiologică, prezența comorbidităților, neapărat se iau în considerare rezultatele sensibilității *Mycobacterium tuberculosis* și posibilitatea apariției unor eventuale reacții adverse, frecvent toxice. Fiind o provocare confirmarea rezistenței *Mycobacterium*

*tuberculosis* la copii deseori impune un tratament empiric – indicat conform sensibilității sursei de contact. Copiii tolerează mult mai bine tratamentul antituberculos deoarece, comparativ cu adulții, sunt prezenți mai puțini factorii care influențează aderența la tratament. Respectiv și rezultatele tratamentului la copii sunt pozitive întotdeauna, copii se pot vindeca de TB rezistentă.

### Concluzii

La copii predomină rezistența primară - 132 (88,0±2,65%). Confirmarea bacteriologică a rezistenței la copii cu diferite forme de TB, rămâne a fi o provocare, datorită infecției paucibacilare, dificultății de a colecta sputa. Confirmarea prin cultură a fost în 1/3 cazuri. Evoluția TB rezistente la copii în majoritatea cazurilor este favorabilă, cu rezultate pozitive ale tratamentului.

### Bibliografie.

1. World Health Organization. *Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region*. Geneva, 2019.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*. Geneva, 2019.
3. World Health Organization. *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance*. Geneva, 2016. Disponibil la: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899>.
4. Zignol M, Sismandis C, Falzon D, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance*. *European Respiratory Journal*, 2013; 42(3):701-7. doi: 10.1183/09031936.00175812.
5. World Health Organisation. *Tuberculosis country profiles*. Geneva, Switzerland, 2019. Disponibil la: <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>.
6. Schaaf S.H. *Prevention and management of MDR-TB in children*. Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, 2016. Disponibil la: [https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/SimonSchaaf\\_MDRTB.pdf](https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/SimonSchaaf_MDRTB.pdf).
7. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. *Prevenirea și combaterea tuberculozei în Republica Moldova*. Discutată în cadrul Comisiei protecție socială, sănătate și familie, 2019. Disponibil la: <https://msmps.gov.md/ro/content/>.
8. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; July, 2018.
9. Protocolul Clinic Național. *Tuberculoza la copil*. Chișinău, 2020. 180 p.