

CZU: 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.05>

## FACTORII DE RISC ŞI DETERMINANŢII SOCIO-DEMOGRAFICI AI RECIDIVEI TUBERCULOZEI ÎN POPULAŢIA PEDIATRICĂ

Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în şt. med,

Tatiana SAGHIN, dr. în şt. med.,

Adriana NIGULEANU dr. în şt. med.,

Alina MALIC dr. în şt. med.,

Evelina LESNIC, dr. în şt. med.

Disciplina pneumologie şi alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemiţanu”,  
Republica Moldova

*e-mail: evelina.lesnic@usmf.md*

### Rezumat.

Scopul studiului a constat în elucidarea factorilor de risc ai recidivei tuberculozei (TB) în populaţia pediatrică şi identificarea determinanţilor sociodemografici pentru stabilirea recomandărilor de reducere a riscurilor pentru apariţia recidivelor tuberculozei.

**Material şi metodologie:** a fost realizat un studiu retrospectiv, de tip caz control, care a inclus eşantionul de studiu – 27 recidive ale TB şi eşantionul de control – 109 cazuri noi de TB la copii (vârsta 0-18 ani) spitalizaţi în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie în perioada 2006-2021. Rezultate: determinanţi socio-demografici ai cazurilor noi şi recidivei TB sunt aceiaşi, iar factorul de risc major al recidivei este statutul comorbid. Menţinerea dispensarizării pacienţilor anterior trataţi constituie unul din principiile cheie ale managementului clinic.

**Cuvinte-cheie:** factor de risc, tuberculoză, management.

### Summary: Risk factors and socio-demographic determinants of tuberculosis relapse in the pediatric population.

The aim of the study was to evaluate the risk factors of tuberculosis (TB) relapse in the pediatric population and to identify sociodemographic determinants for establishing the risk reduction recommendations in tuberculosis relapse development.

**Material and methodology:** a retrospective, case-control study was conducted, which included the study group – 27 relapses of TB and the control group with 109 new cases of TB diagnosed in children (age 0-18 years) hospitalized in the IMSP Municipal Hospital of Phthisiopneumology during 2006-2021. Results: socio-demographic determinants of new cases and TB relapse are the same, and the major risk factor for relapse is the comorbid state. Maintaining the dispensarisation of previously treated patients is one of the key principles of the clinical management.

**Keywords:** risk factor, tuberculosis, management.

### Резюме: Факторы риска и социально-демографические детерминанты рецидивов туберкулеза у детей.

Цель исследования – оценка факторов риска рецидива туберкулеза (ТБ) у детей и выявление социально-демографических детерминант для разработки рекомендаций по снижению риска развития рецидива туберкулеза.

**Материал и методология:** проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое вошли основная группа – 27 рецидивов туберкулеза и контрольная группа – 109 новых случаев туберкулеза, диагностированных у детей (возраст 0-18 лет), госпитализированных в ЛПУ Городскую Клиническую Больницу Фтизиопульмонологии в 2006-2021 годы. Результаты: социально-демографические детерминанты новых случаев и рецидива туберкулезом одинаковы, основным фактором риска рецидива является коморбидное состояние. Диспансерный учет ранее леченных больных является одним из ключевых принципов соответствующего менеджмента случаев туберкулеза.

**Ключевые слова:** факторы риска, туберкулез, лечение.

### Introducere.

Tuberculoza (TB) reprezintă o problemă globală de sănătate publică, iar unul dintre obiectivele strategiei naţionale aplicate în controlul TB constituie administrarea unui tratament antituberculos adecvat pentru asigurarea vindecării, prevenirea rezultatelor nefavorabile şi recidivei bolii, dezvoltării sechelelor şi consecinţelor social-economice [2]. Recidiva este definită episodul tuberculos recurent – recidiva

*de facto* sau un nou episod de suprainfecţie tuberculoasă a pacientului anterior tratat şi definit ca fiind caz cu tratament încheiat sau vindecat la finele celei mai recente cure de tratament [3]. Potrivit Centrului Naţional de Management în Sănătate în Republica Moldova şi raportului Unităţii de Coordonare, Implementare şi Monitorizare a proiectelor în Domeniul Sănătăţii, incidenţa cazurilor noi la copii în 2018 a constituit 15,5/100.000 populaţie (119 cazuri), în

2017- 20,3/100.000 populație (156 cazuri) și în 2016 – 18/100.000 populație (139 cazuri).[4]. Multiple studii au demonstrat impactul negativ al determinantilor socio-demografici în calitate de factori de risc asupra indicatorilor epidemiologici ai TB, însă nu a fost stabilit rolul lor în dezvoltarea recidivei TB în populația pediatrică, care a constituit premiza cercetării [5].

Scopul studiului a constat în stabilirea determinantilor socio-demografici cu elucidarea factorilor de risc pentru recidiva TB în populația pediatrică pentru elaborarea recomandărilor de reducere a riscurilor dezvoltării recidivei tuberculozei.

### Material și metode.

A fost realizat un studiu retrospectiv, de tip caz control, care a inclus eșantionul de studiu (ES) – 27 recidive ale TB la copii și eșantionul de control (EC) – 109 cazuri noi de TB (vârstă 0-18 ani) spitalizați în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie în perioada 2006-2021. Criteriile de includere au fost: vârsta până la 18 ani, pacientul cu recidivă a TB în ES și caz nou de TB în EC, și consimțământul informat. Fișa individuală a studiului a inclus date demografice cu privire la sex, vârstă (repartizarea în grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS), originea pacientului (născut în RM sau în alte țări), reședința, statutul educațional (instituția de învățământ pe care o frecventează), statutul social-economic al membrului/membrilor de familie și condițiile de trai,

prezența factorilor cu risc sporit (vulnerabilitatea socială, contactul apropiat cu un pacient cu tuberculoză, comorbiditățile), caracteristicile focarului epidemiologic, calea de depistare și metodele de diagnostic, caracteristicile bolii: forma clinico-radiologică, localizare, extensibilitate, rezultatele examenului microbiologic al sputei: microscopia, cultivarea pe mediile nutritive, testul molecular-genetic (Xpert MTB/Rif), regimul terapeutic, reacțiile adverse la medicamente și rezultate finale ale tratamentului. Toți pacienții selectați au fost diagnosticați și tratați conform Protocolului Clinic Național - 123 „Tuberculoza la copil” [2]. Au fost utilizate metodele: epidemiologice, de colectare, analiză statistică, reprezentare grafică și evaluare analitică. Analiza statistică a fost efectuată prin verificarea comparativă a caracteristicilor cantitative, fiind stabilit pragul semnificației statistice de  $p < 0,05$ .

### Rezultate.

Distribuția pacienților în funcție de sex a stabilit predominarea băieților comparativ cu fetele în ambele eșantioane, cu un raport băieți/fetei 2/1 în grupa ES și EC și a celor de vârstă fragedă (0-5 ani) doar în EC. La distribuția copiilor în subgrupuri de vârstă conform recomandărilor OMS, a fost identificată predominarea pacienților din subgrupul de vârstă de 15-18 ani în ES 19 (70,4%) vs. 56 (51,4%) în EC. Copii cu vârstă fragedă de până la 5 ani s-au stabilit doar în ES – 12 (11,1%) cazuri. Deși ponderea copiilor cu

Tabelul 1.

Distribuția în funcție de determinanții socio-demografici.

Determinanții socio-demografici		ES	EC	P
		N=27	N=109	
		n (%)	n (%)	
Sex	Băieți	18 (67,7)	62 (56,8)	>0,05
	Fete	9 (33,3)	47 (43,2)	>0,05
Grupe conform OMS	0-4 ani și 12 luni	0	12 (11,1)	< 0,001
	5-13 ani și 12 luni	8 (29,6)	41 (37,6)	>0,05
	15-18 ani	19 (70,4)	56 (51,4)	< 0,01
Grupe individualizate	0-10 ani	7 (25,9)	29 (26,7)	>0,05
	11-18 ani	20 (74,1)	80 (73,4)	>0,05
Reședință	Urban	21 (77,7)	61 (55,9)	< 0,001
	Rural	6 (22,3)	48 (44,1)	< 0,05
Grupuri sociale	Fără loc de trai	1 (3,7)	2 (1,8)	>0,05
	Migranți	0	1 (0,9)	>0,05
Condiții de trai	Nefavorabile	19 (70,3)	74 (70,6)	>0,05
Instituții de învățământ	Instituții preșcolare	6 (22,2)	9 (8,3)	>0,05
	Școala primară	4 (14,9)	15 (13,7)	>0,05
	Gimnaziu	5 (18,5)	36 (33,1)	>0,05
	Liceu	5 (18,5)	18 (16,5)	< 0,05
	Colegiu profesional	3 (11)	5 (4,6)	>0,05
	Neorganizat	4 (14,8)	26 (23,8)	>0,05

vârstă de 5-14 ani a predominat în EC pragul statistic nu a fost atins. Distribuind copii în două grupuri de vârstă, pre- și adolescentin (1-9 ani și 12 luni ani și 10 – 18 ani) nu s-a stabilit diferențe semnificative la compararea eşantioanelor. Toți copii au fost născuți în R. Moldova și au fost cetățeni moldoveni. Reședința în sectoarele urbane ale municipiului Chișinău s-a stabilit semnificativ mai frecvent în ES 21 (77,7%) vs. 61 (55,9%) cazuri în ES. Copiii care locuiau în localități rurale s-au stabilit mai frecvent în ES 21 (77,7%) vs. 61 (55,9%) din EC. Copii fără viză de reședință permanentă au fost într-un număr minoritar în ambele eşantioane.

Determinanții sociali au fost evaluați prin prisma calității condițiilor de viață. Condițiile de trai evaluate conform accesului la sistemul de încălzire centralizat, sistemul de apă potabilă și canalizare, la evacuarea deșeurilor menajere au fost nefavorabile la două treimi din ambele eşantioane.

Evaluând integrarea pacienților în sistemul de învățământ, am stabilit o distribuție aproximativ similară a pacienților cu o ușoară predominare a celor neorganizați în instituții școlare/preșcolare în EC – 26 (23,8%) vs. 4 (14,8%), datorită unei proporții mai mari a pacienților de vârstă fragedă, dar și a celor fără acces la instituții de învățământ din localitățile rurale. Ponderea copiilor integrați la studii în liceele din țară a predominat semnificativ în EC – 18 (16,5%) vs. 5 (18,5%) (tabel 1).

Depistarea tuberculozei în populația pediatrică constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar evidenția persoana cu TB, pentru inițierea algoritmului de diagnostic, stabilirea diagnosticului, urmat de inițierea promptă a tratamentului antituberculos [1,2,7]. În dependență de modul de realizare, sunt diferențiate două tipuri de depistare. Tipul de depistare pasivă, constă în screeningul persoanelor simptomatice și depistarea activă, bazată pe examinarea sistematică a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Conform standardelor internaționale în managementul clinic al cazurilor de TB, este recomandată calea de depistare pasivă, care se bazează pe adresarea directă a pacientului simptomatic la serviciul asistenței medicale primare (AMP), deși are un impact nefavorabil dacă este utilizat de rutină în subpopulația pediatrică [2, 7]. Respectiv, în cazul pacientului simptomatic, medicul de familie a efectuat obligatoriu evaluarea primară, apoi a direcționat pacientul la serviciul specializat în ftiziopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de TB. Diagnosticul a fost stabilit conform recomandărilor Protocolului Clinic Național (PCN-123), luând în considerație criteriile clinice, radiologice și microbiologice.

Deoarece ES a inclus pacienți care au fost supuși anterior tratamentului antituberculos, am evaluat durata până la diagnosticarea recidivei din momentul finalizării tratamentului anterior. Recidiva a fost diagnosticată în mai puțin de 2 ani de la finalizarea tratamentului antituberculos la 10 (37,1%) pacienți, iar la 17 (62,9%) copii recidiva bolii s-a produs în mai mult de 2 ani. Fiecare al doilea pacient din ambele eşantioane a fost diagnosticat prin screeningul activ al grupurilor cu risc, respectiv, aceștia au fost membri ai focarelor de infecție tuberculoasă în EC. În comparație, pacienții din ES au fost diagnosticați prin screeningul activ al persoanelor cu anamneză tuberculoasă agravată de tratament antituberculos în antecedente și mai rar ca membri ai focarelor tuberculoase. În R. Moldova diagnosticul TB se bazează pe utilizarea algoritmilor de examinare microbiologică a pacienților simptomatici [2]. Complexul clinic al manifestărilor pacienților suspecți la TB au constat în semnele sindromului bronhopulmonar: tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizii, dispnee progresivă, dureri toracice și în semnele sindromului de intoxicație: astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesprală, cât și transpirații profuze nocturne. Doar fiecare al patrulea pacient în ES și al treilea în EC au fost depistați prin examinarea pacienților simptomatici. S-au adresat independent evitând rețeaua de asistență medicală primară fiecare al zecelea pacient din ambele eşantioane. Metoda clinic-radiologică a fost utilizată pentru stabilirea diagnosticului clinic la majoritatea covârșitoare a cazurilor, deși recidiva este prin definiție confirmată prin metode microbiologice, inclusiv molecular genetice []. Metodele microbiologice au contribuit la stabilirea diagnosticului la fiecare al cincilea pacient, cu o predominare nesemnificativă în ES. Testul cutanat la tuberculină (TCT) a fost pozitiv doar la fiecare al patrulea din EC și la majoritatea celor din ES.

Inițierea procedurilor de investigație conform algoritmul de diagnostic a TB a fost bazat pe contextul factorilor de risc de îmbolnăvire de TB. Tratamentul chimiopreventiv a urmat fiecare al șaptelea pacient din ES – 18 (16,5%) cazuri, deși fiecare al doilea a fost în contact cu un pacient cu TB (61 (55,9%)). Vârsta fragedă a predispus primo-infecția tuberculoasă și îmbolnăvirea în EC, iar adolescența propriu-zisă (14-18 ani) a predispus recidiva bolii. Ponderea contactului strâns a fost stabilită în aceeași proporție în ambele eşantioane. Statutul comorbid a determinat recidiva bolii la majoritatea pacienților din ES, care a fost dominat de afecțiunile aparatului respirator: amigdalită, faringita, bronșite acute și bronșite recidivante, de asemenea într-o proporție mai mică - cu

Tabelul 2.

## Distribuția în funcție de metodele de management al cazurilor.

Determinanții socio-demografici		ES N=27	EC N=109	P
		n (%)	n (%)	
Recidiva	Precoce	10 (37,1%)	0	NV
	Tardivă	17 (62,9%)	0	NV
Metode de depistare	Pasivă	7 (25,9)	35 (32,1)	>0,05
	Activă	16 (59,3)	62 (56,8)	>0,05
	Adresare independentă la IMSP SMFP	4 (14,8)	12 (11,1)	>0,05
Metode de diagnostic	Clinico-radiologică	22 (81,5)	91 (83,5)	>0,05
	Microbiologică (inclusiv Xpert MTB/Rif)	5 (18,5)	18 (16,5)	>0,05
	TCT	22 (81,5)	31 (28,4)	< <b>0,001</b>

Notă: MV-non valabil.

Tabelul 3.

## Distribuția în funcție de factorii de risc.

Factori de risc		ES N=27	EC N=109	P
		n (%)	n (%)	
Factori epidemiologici	Tratament chimioprofilactic	0	18 (16,5)	NV
	Tratament anti-TB	27 (100)	0	NV
	Contact cu bolnav de TB	14 (51,8)	61 (55,9)	>0,05
Factori medico-biologici	Vârsta fragedă (0-5 ani)	0	12 (11,1)	< <b>0,001</b>
	Vârsta adolescentină (14-18 ani)	19 (70,4)	56 (51,4)	>0,05
	Statut comorbid	21 (77,3)	45 (41,3)	< <b>0,001</b>
	Vaccinarea BCG prezentă	24 (88,9)	89 (81,6)	>0,05
Factori sociali	Statut social vulnerabil	19 (70,3)	74 (70,6)	>0,05

Notă: MV-non valabil.

afecțiuni ale aparatului digestiv. Regresia logistică univariată a stabilit că statutul comorbid a constituit un factor de risc major pentru recidiva bolii apreciat prin  $OR=6,01$  ( $CI_{95\%}: 2,27-16,1$ ),  $X^2=15,5$ ,  $p=9,3 E^{-5}$ . Vaccinarea BCG s-a efectuat în majoritatea cazurilor, însă ponderea celor nevaccinați a fost nesemnificativ mai mare în ES. Statutul social-vulnerabil a fost constatat la două treimi din ambele eșantioane.

### Discuții.

Deși, ghidurile internaționale și recomandările protocoalelor clinice naționale stipulează principiile și obiectivele tratamentului antituberculos, nu sunt indicații cu privire la abordarea determinanților socio-demografici ai TB [5, 6]. Studiul a elucidat rolul condițiilor socio-economice și particularităților demografice ale copiilor primar depistați cu TB și diagnosticați cu recidiva bolii. A fost stabilit interconexiunea lor în patogenia îmbolnăvirii, care a fost confirmată de alte cercetări naționale și internaționale. Implementarea fără discernământ a algoritmului de diagnostic al TB la persoanele pediatrice cu simptome clinice suspecte condiționează diagnosticul tardiv,

deși rata confirmării microbiologice nu este mai mare [7]. Respectiv depistarea activă în anumite grupuri de risc necesită privilegiată conform ghidurilor internaționale [5-7]. Sarcina screeningului pentru depistarea cazurilor noi de TB pediatrică o poartă medicii de familie, care în mod obligatoriu vor direcționa persoanele suspecte către cabinetul de ftizopneumologie din raionul/municipiul unde locuiește, pentru un consult medical complex în vederea stabilirii diagnosticului [2]. Această metodă este valabilă pentru depistarea cazurilor noi, și mai puțin a recidivelor [2]. Comparativ, screeningul grupurilor anterior tratate și menținute în dispensarizare este atribuit medicilor specialiști [2]. Respectiv, menținerea vigilenței asupra pacienților tratați pentru TB este de o importanță majoră pentru diagnosticul oportun al recidivei [2]. Sarcina diagnosticului de recidivă este atribuită medicului ftizopneumolog, care va indica investigațiile clinice și de laborator necesare pentru diagnostic, cu implimentarea măsurilor de eficientizarea a procedurilor de diagnostic în populație pediatrică, pentru care colaborarea cu cabinetele microbiologice este obligatorie [2, 7].

### Concluzii.

1. Determinanți socio-demografici ai îmbonăvirii și recidivei TB sunt aceiași, iar factorul de risc major al recidivei este statutul comorbid, care prin imunodeficiența secundară determină recurența bolii.

2. Screening-ul activ în masa în populația pediatrică nu este recomandat, deoarece nu este cost-eficient, iar actualizarea continuă a grupurilor cu risc sporit și menținerea dispensarizării pacienților anterior tratați constituie unul din principiile cheie ale managementului clinic, care condiționează diagnosticul precoce al recidivei TB.

### Referințe.

1. World Health Organization. Tuberculosis Report, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

2. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Tuberculoza la copil, 2020. [https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza\\_la\\_adult.pdf](https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf)

3. Vilc V., Alexandru S., Crudu V. *Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova*. Buletin of Academy of Science, 2021, Vol 71 (3): 28-35. <https://bulmed.md/bulmed/article/download/3074/3074>

4. Lesnic E., Niguleanu A., Kulcitkaia S., Ustian A. *Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare: studiu retrospectiv, comparativ pe o serie de cazuri*. Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2018, vol. 16(2), p. 26-35.

5. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: systematic screening for tuberculosis disease. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>

6. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549172>

7. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: Management of tuberculosis in children. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>