

CZU: 616.24-002.5+616-097

ASPECTE CLINICE  
ALE BOLNAVILOR DE  
TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN FUNCȚIE  
DE REZULTATUL TESTULUI XPERT MTB/RIF

Alina MALIC, Aurelia USTIAN,  
Constantin IAVORSCHI,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Summary

#### **Clinical aspects of patients with pulmonary tuberculosis in dependence of the Xpert MTB/RIF test results**

Was retrospectively analyzed the social, and clinical aspects of 342 patients, new cases, with pulmonary tuberculosis treated in the Municipal Clinical Hospital of Ftiziopneumology, mun. Chisinau. Patients were divided in 3 groups: 1<sup>st</sup> group – 177 patients with negative result of Xpert test, 2<sup>nd</sup> – 80 patients with the result of the Xpert MTB positive/RIF susceptible (sensitive tuberculosis), 3<sup>rd</sup> group – 85 patients with the result of the Xpert MTB positive/RIF resistant (resistant tuberculosis). By prophylactic examination were identified approximately half of patients (48,8%) with sensitive tuberculosis, by addressing to the doctor were diagnosed the majority (80%) of patients with resistant tuberculosis. The patients with sensitive tuberculosis were ascertained to have a higher social well-being than those with resistant tuberculosis: the former had higher educational level and they were less prone to practice bad habits. A positive sputum smear was detected in 68,2% of the cases with the Xpert MTB positive/RIF resistant test result and 58,7% of the patients with the Xpert MTB positive/RIF sensitive test result.

**Keywords:** test Xpert MTB/RIF, sensitive tuberculosis, resistant tuberculosis

### Резюме

#### **Клиническая характеристика пациентов с туберкулезом легких в зависимости от результатов теста Xpert MTB/RIF**

Были ретроспективно проанализированы социальные и клинические данные 342 пациентов, новых случаев легочного туберкулеза, находившихся на лечении в Муниципальной клинической больнице фтизиопульмонологии, мун. Кишинэу. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 177 пациентов с отрицательным результатом теста Xpert, 2-я – 80 пациентов с результатом теста Xpert MTB положительный / RIF чувствительный (чувствительный туберкулез), 3-я группа – 85 пациентов с результатом теста Xpert MTB положительный / RIF-устойчивый (устойчивый туберкулез). Примерно половина пациентов (48,8%) с чувствительным туберкулезом были выявлены при профилактическом осмотре, тогда как большинство (80%) пациентов с устойчивым туберкулезом было диагностировано по обращению к врачу. Установлено, что больные чувствительным туберкулезом более благополучны в социальном плане, по сравнению с пациентами с устойчивым туберкулезом, у первых был более высокий уровень образованности и реже встречались вредные привычки. Положительный мазок мокроты был обнаружен в 68,2% случаев с результатом теста Xpert MTB положительный / RIF устойчивый и у 58,7% пациентов с результатом теста Xpert MTB положительный / RIF чувствительный.

**Ключевые слова:** тест Xpert MTB/RIF, чувствительный туберкулез, устойчивый туберкулез

### Introducere

Actualmente, tuberculoza (TB) încă rămâne o cauză majoră de deces și suferință la nivel mondial. Controlul TB este o problemă globală de sănătate publică și, prin urmare, trebuie să fie concepută și soluționată conform principiilor de bază ale echității, dreptului omului la sănătate și protecție socială [3].

Diagnosticul rapid și precis, la preț accesibil, al TB este esențial pentru un management eficient al pacientului și pentru controlul TB la nivel mondial [5]. Metodele eficiente de screening clinic rămân a fi primii pași în procesul de diagnosticare. Microscopia sputei, în pofida tuturor optimizărilor efectuate pe parcursul a mai mult de 100 de ani, rămâne cea mai utilizată metodă la scară mondială, chiar dacă sensibilitatea sa este joasă. Metodele de cultură pe medii lichide și solide sunt cu mult mai sensibile, dar au o accesibilitate redusă în țările slab dezvoltate cu prevalență înaltă de TB [6].

La nivel mondial, în anul 2014, cea mai importantă schimbare în diagnosticul tuberculozei a continuat să fie implementarea testului Xpert [1]. Tehnologia Xpert este semnificativ mai sensibilă decât microscopia frotiului din spută și poate, de asemenea, detecta cu mare precizie rezistența la rifampicină [2, 4].

Scopul cercetării prezentate a fost studierea aspectelor clinice și a eficacității tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară în funcție de rezultatele testului molecular-genetic.

### Material și metode

Pentru realizarea scopului am folosit un plan metodologic liniar al cercetării descriptive, care a cuprins etapele: identificarea, formularea și argumentarea problemei; stabilirea procedurii de cercetare; elaborarea fișelor individuale de studiu; colectarea datelor; analiza și sinteza re-

zultatelor; formularea concluziilor; implementarea rezultatelor cercetării.

Pentru realizarea studiului am utilizat următoarele metode de cercetare și analiză: istorică (ce a inclus cercetarea teoretică a problemei, cu elaborarea sintezei revistei bibliografice), empirică (bazată pe experiență), comparativă (bazată pe compararea datelor obținute în urma studiului), statistică variațională (analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în cadrul cercetării), cu aplicarea diferitor metode statistice.

A fost efectuată o cercetare documentată preliminară privind cazurile noi de tuberculoză pulmonară, investigate și tratate în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din mun. Chișinău, în perioada 01.01.2013 – 31.12.2014. Au fost selectate 342 de cazuri clinice, care au corespuns criteriilor de includere și celor de excludere. Pentru a descrie, analiza și compara particularitățile clinice și paraclinice ale tuberculozei pulmonare în funcție de rezultatele metodei molecular-genetice, pacienții au fost distribuiți în trei eșantioane:

- eșantionul I – 177 de bolnavi cu rezultatul Xpert negativ;
- eșantionul II – 80 de pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil;
- eșantionul III – 85 de pacienți care au fost incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul testului Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent.

Analiza statistică a fost efectuată între pacienții cu tuberculoză pulmonară sensibilă și cei cu tuberculoză rezistentă la medicamente. Diferența semnificativă statistică ( $p < 0,05$ ) prin criteriu exact Fisher a fost determinată utilizând software-ul *Statistica* pentru Windows, Microsoft Excel 2007.

### Rezultate obținute

Eșantionul bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu rezultatul Xpert negativ, format din 177 de pacienți, a fost reprezentat majoritar din bărbați – 104 (58,8%), cu un raport bărbați/femei de 1,42/1. Eșantionul pacienților cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil a demonstrat un raport identic în privința distribuției pe sexe, cu predominarea bărbaților – 53 (66,0%) – și raportul bărbați/femei de 1,96/1. În eșantionul bolnavilor cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent, la fel au predominat bărbații – 60 (70,6%), raportul bărbați/femei fiind de 2,4/1.

Distribuind pacienții pe grupe de vârstă după criteriile recomandate de OMS, în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ am determinat predominarea bolnavilor din grupa de vârstă de 35–44 ani – 48 (27,1%) cazuri, urmată în ordine descrescând de următoarele grupe de vârstă: 25–34 ani – 47 (26,6%); 45–54 ani – 27 (11,3%); cu vârsta peste 65

de ani – 25 (14,1%); grupa 55–64 ani – 20 (11,3%) cazuri. Eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil, format din 80 de pacienți, a fost reprezentat majoritar de persoane cu vârstă de la 25 până la 34 ani – 24 (30,0%), grupa 35–44 ani – 23 (28,8%); 45–54 ani – 15 (18,7%); 18–24 ani – 9 (11,2%); 55–64 ani – 5 (6,3%) pacienți.

În eșantionul cu rezultatul Xpert pozitiv/Rif rezistent au predominat bolnavii din grupa de vârstă 35–44 de ani – 23 (27,1%) persoane sau 1/4 din acest eșantion, urmată în ordine descrescând de următoarele grupe de vârstă: 25–34 ani – 21 (24,7%); 45–4 ani – 20 (23,5%); 18–24 ani – 12 (14,1%) cazuri. Vârsta pacienților din acest eșantion a variat de la 18 până la 69 de ani.

Determinarea ocupației de bază permite identificarea păturii sociale din care face parte pacientul. Analizând datele obținute în cadrul cercetării, am stabilit că în eșantioanele I și II a predominat personalul calificat și funcționarii, față de eșantionul III, unde predominau angajații necalificați și șomerii. În eșantionul cu Xpert negativ, majoritatea (57 persoane sau 32,2%) prestau munci calificate, urmați în ordine descrescând de următoarele grupuri: muncitori necalificați – 42 (23,7%), pensionari – 28 (15,8%), funcționari – 25 (14,1%), invalizi – 10 (5,6%), șomeri – 9 (5,1%) și 4 (2,2%) studenți. Practic identic s-au repartizat după statutul social și pacienții incluși în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil, unde predominau muncitorii calificați – 25 (31,2%), urmați de cei necalificați – 14 (17,5%), apoi de funcționari – 15 (18,7%), șomeri – 12 (15,0%), studenți – 6 (7,5%), pensionari – 5 (6,3%) și invalizi – 3 (3,8%). Analizând comparativ două eșantioane – cu rezultatul Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil –, am observat că datele privind grupurile de șomeri, studenți, pensionari, muncitori necalificați și funcționari au atins pragul semnificației statistice. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent, majoritatea subiecților prestau munci necalificate – 23 (27,1%), urmați de muncitorii calificați – 20 (23,5%), șomeri – 11 (12,9%), câte 8 (9,4%) pensionari și funcționari, 7 (8,2%) invalizi și 5 (5,9%) studenți.

Statutul economic și cel social afectează direct nivelul de trai. La nivelul *satisfăcător* bolnavul e clasificat în cazul în care dispune de domiciliu stabil, sistem centralizat de energie termică, iar la nivelul *nesatisfăcător* – în lipsa domiciliului stabil, supraaglomerarea locuințelor, bucătărie comună pentru mai multe familii, locuință umedă, întunecoasă. Starea materială a pacienților a fost constatată ca *nesatisfăcătoare* preponderent în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent – 69 (81,2%) pacienți. În ambele eșantioane (I și II) au predominat persoanele cu condiții de trai *satisfăcătoare*. În eșantionul cu

Xpert negativ, condiții *satisfăcătoare* s-au identificat la 92 (52,0%) persoane, o situație similară s-a constatat și la pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil – condiții *satisfăcătoare* în 50 (62,5%) cazuri.

Analizând datele privind migrația pacienților incluși în studiu, am stabilit că fiecare al 4-lea pacient din eșantionul III este migrant ( $p < 0,001$ ). În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent, 22 (25,9%) le constituie migranții. În lotul cu rezultatul Xpert negativ, numai 1 (0,6%) pacient a fost la muncă peste hotare, iar în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil, ca migranți au fost identificate 4 (0,5%) persoane (tabelul 1).

Factorii de risc pentru îmbolnăvire sunt: aflarea în penitenciar, consumul abuziv de alcool, etilismul cronic și utilizarea intravenoasă a drogurilor (UID), care au fost prezente mai ales la persoanele eșantionului III, cu tuberculoză rezistentă. Fumatul, care este o deprindere nocivă foarte răspândită printre bolnavii de tuberculoză, a fost constatat în egală măsură la persoanele investigate din toate eșantioanele (tabelul 1).

**Tabelul 1**

Repartizarea cazurilor conform factorilor de risc

Grupuri de risc	Xpert neg. (1)		Xpert poz./ Rif sens. (2)		P1/2*	Xpert poz./ Rif rez. (3)		P2/3*
	N=177	%	N=80	%		N=85	%	
Migranți	1	0,6	4	0,5	<0,001	22	25,9	<0,001
Foști deținuți	7	4,0	11	1,2	<0,001	13	15,3	>0,05
Fumători	138	78,0	68	85,0	<0,001	63	74,1	<0,001
Consumatori habitual de alcool	26	14,7	32	40,0	<0,001	38	44,7	>0,05
Etilism cronic	5	2,8	-	-	>0,05	9	10,6	>0,05
UID	-	-	1	1,25	>0,05	4	4,7	>0,05

Notă. \* – criteriul exact Fisher.

Factorul de risc epidemiologic major de dezvoltare a tuberculozei este contactul tuberculos. S-a stabilit că din eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent, 25 (29,4%) au fost în contact cu bolnavii de tuberculoză, 11 (44,0%) din ei au avut contact intradomiciliar și 14 (56,0%) au fost în contact apropiat cu rude, cunoscuți, prieteni, colegi de muncă. La pacienții cu Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil, contact cu bolnavii de tuberculoză s-a înregistrat în 71 (40,1%) și 39 (45,9%) cazuri, respectiv. În ambele eșantioane a predominat contactul apropiat, comparativ cu cel intradomiciliar. Analiza statistică a contactului tuberculos a demonstrat că pragul de semnificație nu a fost atins.

Sreeningul simptomatichilor sau depistarea pasivă este calea principală de depistare a bolnavilor de tuberculoză în Republica Moldova. Acest fapt este

confirmat și prin materialul studiat. Metoda pasivă de depistare a predominat la pacienții cu Xpert pozitiv/Rif rezistent, prin calea pasivă au fost depistate 68 (80,0%) cazuri, prin cea activă – numai 17 (20,0%) pacienți. În lotul cu rezultatul Xpert negativ a predominat metoda activă de depistare – 92 (52,0%), prin examinarea simptomatichilor s-au depistat 85 (48,0%) pacienți. În grupul cu Xpert pozitiv/Rif sensibil, 41 (51,2%) bolnavi au fost depistați prin adresare și 39 (48,8%) – prin calea activă. Pragul de semnificație statistică a fost atins,  $p < 0,001$ .

Starea generală a bolnavului reprezintă un criteriu de determinare a calității vieții. În eșantionul cu rezultatul Xpert pozitiv/Rif rezistent, ponderea pacienților cu stare generală relativ *satisfăcătoare* și de gravitate medie a fost similară – câte 38 (44,7%) pacienți, în stare gravă au fost 6 (7,1%) bolnavi și 3 (3,5%) – în stare generală extrem de gravă. Atât în eșantionul cu rezultat Xpert negativ, cât și în cel cu Xpert pozitiv/Rif sensibil, majoritatea pacienților au fost în stare generală relativ *satisfăcătoare* – 96 (54,2%) și 49 (61,2%), respectiv. Starea de gravitate medie s-a stabilit la 75 (42,4%) persoane cu Xpert negativ și la 26 (32,5%) cu Xpert pozitiv/Rif sensibil. Corespunzător, 6 (3,4%) și 4 (5,0%) pacienți s-au aflat în stare gravă. Datele au atins pragul de semnificație statistică, ceea ce denotă că gradul de deteriorare a stării generale este unul dintre criteriile definitorii ale severității tuberculozei pulmonare.

În toate eșantioanele au predominat pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, urmași de bolnavii de tuberculoză pulmonară diseminată. Efectuând analiza statistică, s-a constatat că pragul de semnificație statistică nu a fost atins, fapt ce denotă similitudinea eșantioanelor, asigurându-se astfel comparabilitatea lor.

Studiind aspectele radiologice la pacienții incluși în cercetare, în eșantionul cu Xpert pozitiv/Rif rezistent am constatat un proces tuberculos în faza distructivă, identificat la 67 (78,8%) pacienți. La bolnavii cu Xpert pozitiv/Rif sensibil, faza distructivă a procesului tuberculos s-a înregistrat în 58 (72,5%) cazuri, iar la pacienții cu Xpert negativ, distrucția s-a înregistrat în 18 (10,2%) cazuri, datele fiind statistic veridice.

Analizând extinderea procesului, am constatat că la pacienții cu Xpert pozitiv/Rif rezistent au predominat procese bilaterale (133 sau 88,7%) și extinse (136 sau 90,7%). În lotul cu Xpert negativ, majoritatea pacienților au fost cu procese unilaterale (148 sau 83,6%) și limitate (156 sau 88,1%), iar la bolnavii cu Xpert pozitiv/Rif sensibil au predominat procese bilaterale (51 sau 63,8%) și extinse (50 sau 62,5% cazuri).

Studiind caracteristica microbiologică a pacienților, am determinat că la bolnavii depistați cu

Xpert pozitiv/Rif rezistent, microscopia sputei a fost pozitivă numai în 58 (68,2%) cazuri, ceea ce denotă că testul Xpert MTB/Rif are o sensibilitate mai înaltă comparativ cu microscopia. La bolnavii cu Xpert negativ, microscopia sputei a fost negativă în 168 (94,9%) cazuri, în eșantionul cu Xpert pozitiv/Rif sensibil, microscopia pozitivă s-a stabilit la 47 (58,7%) pacienți,  $p < 0,001$ .

### Concluzii

1. Factori de risc (socioeconomici și epidemiologici) sunt în mod similar prezenți atât la pacienți cu tuberculoză sensibilă, cât și la cei cu TB rezistentă. Majoritatea bolnavilor cu rezultatul Xpert negativ sunt identificați prin calea activă, aproximativ  $\frac{1}{2}$  din bolnavii cu rezultatul testului Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil sunt depistați în mod profilactic, iar calea pasivă este principala metodă de depistare a pacienților cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent.

2. La pacienții cu TB MDR predomină procesele radiologice bilaterale, extinse, în fază de destrucție. Testul Xpert MTB/RIF a demonstrat o superioritate netă față de metoda microscopică, fapt ce ne permite să confirmăm atât diagnosticul de TB sensibilă, cât și cel de TB MDR, în cazurile în care microscopia sputei este negativă.

### Bibliografie

1. Bates M., O'Grady J., Maeurer M. *Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study*. In: Lancet Infect. Dis., 2013, nr. 13(1), p. 36–42.
2. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. *Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance*. In: N. Engl. J. Med., 2010; nr. 363(11), p. 1005–1015.
3. Raviglione M., Sulis G. *Tuberculosis 2015: Burden, Challenges and Strategy for Control and Elimination*. In: Infect. Dis. Rep., 2016, Jun. 24; nr. 8(2), p. 6570.
4. Ustian A., Crudu V., Malic A., Niguleanu A., Lesnic E. *Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoză pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/RIF*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016; nr. 1(50), p. 59-62.
5. WHO. *Global tuberculosis report 2016*.
6. Серегина В.А., Будрицкий А. М. *Современные возможности диагностики туберкулеза легких*. В: Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. 2016; № 15(4), с. 7-17.

Prezentat la 3.04.2016

**Alina Malic,**

Catedra Pneumoftiziologie,

tel. +37369043468

e-mail: alina.malic@usmf.md



### DIN ÎNȚELEPCIUNEA TIMPURILOR

*Poate că pe nimeni nu chinuim atât de mult ca pe propria noastră mamă și poate că este dragostea pentru care sacrificăm mai puțin, deoarece suntem siguri că ne-a fost dată pentru totdeauna și că întotdeauna ne va ierta.*

(Jacinto Benavente)

*Ce este bunătatea? O frumusețe pe care o percepi direct cu sufletul.*

(Alexandru Vlahuță)

*Tineretul de astăzi învață cum să-și protejeze sexul, nu și sufletul.*

(Vasile Ghica)

*Trebuie să învățăm să suferim ceea ce nu putem evita.*

(Michel de Montaigne)

*Într-o lume în care totul se clatină, ne trebuie un reazem. Acest reazem care ne susține e căminul nostru și acest cămin are nevoie de un suflet, de o inimă care să ne mângâie, să ne încurajeze. Și această inimă nu poate fi decât inima unei femei – inima unei mame.*

(Michelet)