

## ALGORITMUL DE EVALUARE A RISCULUI EȘECULUI TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI PULMONARE

Evelina LESNIC,  
Catedra Pneumoftiziologie, IP USMF  
Nicolae Testemițanu

### Summary

#### Algorithm of antituberculosis treatment failure risk evaluation

R Moldova reports the highest incidence of tuberculosis (114,3/100.000) in European Regions, the lowest treatment success rate (52,3%) and the highest treatment failure rate (2009-6,2%, 2010-19,6%, 2011-3,6%). Using, a study group of 201 new pulmonary TB cases with treatment failure and a control group of 105 new pulmonary TB cases cured, were evaluated risk factors for antituberculosis treatment failure and was performed an algorithm of risk estimation of treatment failure.

**Keywords:** tuberculosis, antituberculosis treatment failure, risk factors.

### Резюме

#### Алгоритм оценки риска неудачного лечения туберкулеза легких

Р. Молдова подтверждает самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом (114,3/100.000), самый низкий уровень эффективности результата лечения (52,3%) и самый высокий уровень неудачного лечения туберкулеза легких (2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,6%) в Европейском Регионе. Были изучены причины неудачного лечения туберкулеза легких как факторов риска у основной группы, составленной из 201 ново-выявленных больных с неудачным лечением и соответственно у контрольной группы, составленной из 105 ново-выявленных больных с удачным лечением. Был составлен алгоритм оценки риска неудачного лечения для использования пневмофтизиатрами.

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

### Introducere

Tuberculoza reprezintă cea mai gravă problemă de sănătate publică, afectând populația la vârsta de maximă activitate economică. Obiectivele adoptate la cea de-a 44-a Adunare Mondială privind Sănătatea din 1991 au fost depistarea a 70% de cazuri noi de tuberculoză prin microscopia sputei și atingerea ratei succesului terapeutic de 85% în cazurile noi. În Regiunea Europeană, rata medie a succesului terapeutic înregistrat în 2009 a fost de 66%, cea mai mică s-a înregistrat în Moldova (<52,3%) [3, 9, 10]. De asemenea, rata eșecului în R. Moldova a fost raportată la valori peste media europeană de 5%: în 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2% și în 2010 – 19,6% [1].

Cauzele eșecului terapeutic includ mai mulți factori, clasificați în: 1. factori biologici; 2. factori imunogenetici; 3. factori clinici și terapeutici; 5. factori social-epidemiologici; 6. factori administrativi.

*Factorii biologici* corelați cu eșecul, ce țin de macroorganism, sunt: vârsta cu risc ftziogen maxim (18-45 ani), sexul masculin, sarcina/lăuzia, comorbiditățile [8]. *Factorii biologici* ce țin de microorganism: populația micobacteriană rezistentă la preparatele antituberculoase, anumite spoligotipuri de micobacterii (*Beijing, Ural*) [2].

*Factorii imunogenetici* corelați cu eșecul sunt comorbiditățile, ce provoacă diminuarea severă a imunității mediate celular (infecția HIV, neoplaziile sistemului limfo-ganglionar, tratamentul cu blocanți TNF- $\alpha$ , diabetul zaharat) și a imunității umorale [8]. Anumite haplotipuri precum: *HLA-DQB1\*0502, HLA-DR2* induc un risc crescut pentru eșec.

*Factorii clinici* corelați cu eșecul țin de particularitățile clinico-radiologice și severitatea tuberculozei, dar și de complicațiile asociate. Formele severe de tuberculoză (TB diseminată, TB fibrocavitară),acompaniate de complicații cu caracter de urgență (hemoptizii, pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax), au risc înalt de eșec terapeutic.

*Factorii terapeutici* corelați cu eșecul sunt: asocierea redusă și neregularitatea administrării preparatelor antituberculoase, individualizarea tratamentului standard, biovalabilitatea redusă a principiilor active (datorată co-morbidităților și calității suboptimale), calitatea negarantată a preparatelor [2, 11].

*Factorii sociali și epidemiologici* corelați cu eșecul sunt: statutul social-economic jos, statutul educațional incomplet, apartenența la grupuri sociale/etnice/religioase extreme, consumul cronic/abuziv de alcool, utilizarea drogurilor, grupurile social-epidemiologice periclitante (migranții, deținuții, persoanele fără loc de trai, bolnavii din focare epidemice) [5].

*Factorii administrativi* ce influențează rata eșecului includ toate nivelele de management al Programului Național de Control al Tuberculozei: asigurarea nesatisfăcătoare/cu întreruperi, reținerea și întârzierea în distribuirea medicamentelor antituberculoase, procurarea preparatelor fără garanția calității, transportul și păstrarea lor defectuoasă, ceea ce conferă biovalabilitate redusă, utilizarea preparatelor antituberculoase (precum rifampicina, streptomycină, fluoroquinolonele) în afecțiuni nespecifice [7].

Este îngrijorător faptul că majoritatea bolnavilor (90%) au mai mult de 2 factori de risc pentru eșec. Iar asocierea lor crește riscul mai mult decât severitatea unui singur factor de risc [6, 8]. Evaluarea factorilor de risc pentru eșecul tratamentului tuberculozei este importantă înaintea inițierii tratamentului, pentru a aplica măsurile de reducere a intensității riscurilor și creșterea eficacității terapeutice.

Scopul studiului a fost evaluarea cauzelor eșecului tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară, pentru elaborarea algoritmului de estimare a riscului eșecului terapeutic. Au fost formulate următoarele obiective: 1). studierea caracteristicilor generale, factorilor de risc sociali, economici și epidemiologici ai bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic; 2). evaluarea particularităților de depistare, a manifestărilor clinice, a aspectelor radiologice, caracteristicilor microbiologice și particularităților de tratament ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic; 3). elaborarea algoritmului de estimare a riscului eșecului tratamentului tuberculozei.

### Material și metode

Studiul este unul selectiv, descriptiv și retrospectiv de tip caz-control. Au fost incluse în studiu 306 cazuri noi de tuberculoză pulmonară, distribuite în 2 eșantioane: eșantionul de studiu (ES) – 201 bolnavi de TB pulmonară, care au dezvoltat eșec terapeutic, și eșantionul de control (EC) – 105 bolnavi de TB pulmonară, care au finisat cu succes tratamentul. Eșec a fost considerat pacientul la care froțiul sputei la colorația Ziehl-Neelson a fost pozitiv după cinci sau mai multe luni de tratament. Succes terapeutic a fost considerat bolnavul vindecat sau cu tratament încheiat. Forța de asociere epidemiologică dintre factorul de risc și eșec a fost măsurată prin raportul probabilităților (RP) în baza tabelului de contingență 2x2. Semnificația statistică a fost determinată în baza testului de semnificație  $X^2$  (chi<sup>2</sup>). Factorul a fost considerat cu risc redus dacă s-a inclus în intervalul valoric RP=1,2-1,6; cu risc moderat – RP=1,7-2,5; cu risc mare – RP >2,5.

### Rezultate și discuții

Studiul factorilor de risc ai eșecului terapeutic, asociați caracteristicilor generale ale bolnavilor, a determinat predominarea ne semnificativă a bărbaților în eșantionul de studiu (71,14% vs. 62,86%). Sexul masculin a fost evaluat prin coeficientul RP=1,457 (Î 95%: 0.884-2,402), apreciat cu risc redus. Conform distribuției pacienților în două grupuri de vârstă – 18-44 ani și peste 44 ani, am obținut predominarea bolnavilor din grupul de vârstă de 18-44 ani, conferindu-i-se vârstei tinere risc redus, RP=1,321 (Î 95%: 0.814-2,142).

Fiecare al doilea bolnav evaluat avea studii medii complete (55,22% vs. 60,0% pacienți), totuși studiile incomplete (studiile primare și medii incomplete) au predominat în eșantionul de studiu (34,16% vs. 12,52%;  $p < 0,05$ ), fiind evaluate ca factor de risc moderat, RP=2,363 (Î 95%: 1.314-4,249). Matrimonial, statutul civil de persoană solitară (celibatar, divorțat, văduv) a predominat în eșantionul de studiu (67,23% vs. 38,23%;  $p < 0,05$ ), evaluat ca factor de risc moderat, RP=2,174 (Î 95%: 1.011-3.089). Majoritatea bolnavilor din ambele eșantioane nu erau angajați în câmpul de muncă (76,62% vs. 71,43%), statutul de neangajat a fost evaluat ca factor de risc redus, RP=1,311 (Î 95%: 0.768-2.237).

Condițiile de viață nesatisfăcătoare (absența domiciliului stabil, condiții igienice insalubre, condiții de muncă precare) au predominat în eșantionul de studiu (61,19% vs. 35,25%,  $p < 0,01$ ), conferindu-i-se RP=2,898 (Î 95%: 1,774-4,73), factor de risc înalt. Viciile sociale au predominat la fel în eșantionul de studiu: 48,25% bolnavi care au dezvoltat eșec au fost „consumatori cronici/abuzivi de alcool” vs. 12,38% ( $p < 0,01$ ), RP=6,601 (Î 95% 3,469-12,559), deci alcoolismul a fost evaluat ca factor de risc foarte înalt. Fumători activi au fost 81,59% vs. 64,35% ( $p < 0,05$ ), fumatul fiind apreciat ca factor de risc mediu, RP=1,857 (Î 95% 1.071-3,221).

Factorul epidemiologic al eșecului terapeutic a fost contactul tuberculos (39,31% vs. 22,64%,  $p < 0,05$ ), apreciat ca factor de risc mediu, RP=1,72 (Î 95% 1.163-2,543). Factori de risc medico-biologici au fost considerate bolile cu risc major pentru dezvoltarea tuberculozei (infecția HIV, patologiiile gastrointestinale, bolile cronice respiratorii nespecifice, diabetul zaharat, patologiiile psihiatrice și neurologice, patologiiile neoplazice și tratamentul imunomodulator). Bolile asociate au predominat în eșantionul de studiu: 143 (71,14%) vs. 51 (48,71%) ( $p < 0,05$ ), apreciate ca factor cu risc înalt, RP=2,611 (Î 95%: 1.611-4.259), majoritatea celor care au dezvoltat eșec fiind pluripatologici (78,57% vs. 23,63%,  $p < 0,05$ ).

Factorii de risc asociați particularităților clinice, radiologice și de tratament studiați au fost: calea de depistare, oportunitatea depistării, formele clinico-radiologice ale tuberculozei și complicațiile, sensibilitatea micobacteriilor, regimurile terapeutice, reacțiile adverse, aderența terapeutică. Prin examenul simptomatologic (calea pasivă), au fost depistați majoritatea bolnavilor din ambele eșantioane (77,61% vs. 69,52%), căii pasive i s-a conferit RP=1,521 (Î 95%: 0.893-2,586), factor cu risc redus. Durata simptomatologiei până la adresarea la medic a fost strâns corelată cu oportunitatea depistării.

Am stabilit că bolnavii depistați tardiv au predominat în eșantionul de studiu (56,22% vs. 32,38%, RP=1.747 (II 85%: 1.124-2,751) (p<0,05), factor de risc moderat. Localizarea bilaterală a tuberculozei pulmonare a prevalat în eșantionul de studiu (71,10% vs. 34,29%, p<0,01), conferindu-i-se RP=6,221 (II 95%: 3.811-8,148), valoare cu risc foarte înalt.

Procese extinse, cu afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, au prevalat în eșantionul de studiu (93,01% vs 55,24%, p<0,01), conferindu-i-se RP=6,326 (II 95%: 4,564-9,058), cu valoare de risc foarte înalt. Complicațiile asociate evoluției procesului tuberculos, la depistare, au prevalat la fel în eșantionul de studiu (23,38% vs. 8,57%, p<0,05), fiind apreciate ca factor de risc înalt, RP=3,077 (II 95% 1.441-5,576). Caracteristica bacteriologică care conferă cel mai mare risc pentru eșecul tratamentului standard cu preparate anti-tuberculoase de linia 1 este rezistența la aceste medicamente. Conform rezultatelor testelor de sensibilitate a culturilor, s-a stabilit predominarea rezistenței în eșantionul de studiu (22,86% vs. 37,39%, p<0,05), RP=2,016 (II: 95%: 1.027-3,951), apreciat ca factor de risc mediu. Menționăm faptul de multidrorezistență (rezistență la cel puțin rifampicină și izoniazidă), care s-a constatat doar în eșantionul de studiu (18,96% vs. 0%).

Faza intensivă a tratamentului, realizată în condiții de ambulatoriu, s-a constatat la 4,47% din bolnavii eșantionului de studiu, comparativ cu spitalizarea tuturor pacienților din eșantionul

de control în primele două luni de tratament (p=0), conferindu-i-se tratamentului în condiții de ambulator RP=1,547 (II 95%: 1.422-1.683), valoare cu risc redus. Tratament antituberculos individualizat au urmat 9,45% din bolnavii eșantionului de studiu, comparativ cu tratamentul-standard al tuturor bolnavilor eșantionului de control (p=0) , evaluat ca factor de risc redus, RP=1,58 (II 95%: 1.447-1.726).

Reacțiile adverse la tratamentul antituberculos au predominat în eșantionul de studiu (11,94% vs. 0,95%, p<0,05), conferindu-i-se valoare cu risc redus, RP=1,59 (II 95%: 1.449-1.728). Nonaderența la regimul-standard de tratament s-a caracterizat prin neregularitatea prizei medicamentelor antituberculoase atât în faza intensivă, cât și în faza ambulatorie. S-a stabilit că 82,59% pacienți au luat neregulat tratamentul, comparativ cu aderența totală a bolnavilor EC (p=0), nonaderența fiind apreciată cu risc foarte înalt, RR= 4,18 (II 95%: 3.105- 5.631).

Ierarhia valorilor raportului probabilităților a stabilit următoarea ordine descendentă a factorilor de risc în funcție de forța lor de asociere epidemiologică cu eșecul terapeutic.

**Tabelul 1**

*Ierarhia factorilor de risc ai eșecului tratamentului tuberculozei*

<i>Factor de risc</i>	<i>Raportul probabilităților</i>
Localizare bilaterală	6,221 (II 95%: 3.811-8,148)
Tuberculoză extinsă	6,326 ( II 95%: 4,564-9,058)
Consum cronic de alcool	6,601 (II 95% 3,469-12,559)
Nonaderență terapeutică	4,18 (II 95%: 3.105- 5.631)
Complicații	3,077 ( II 95% 1.441-5,576)
Condiții de viață nesatisf.	2,898 (II 95%: 1,774-4,731)
Comorbidități	2,611 (II 95%: 1.611-4.259)
Studii incomplete	2,363 (II 95%: 1.314-4,249)
Persoană solitară	2,174 (II 95%:1.011-3.089)
Rezistență medicamentoasă	2,016 (II: 95%: 1.027-3,951)
Fumat	1,857 (II 95% 1.071-3,221)
Depistare tardivă	1.747 (II 85%: 1.124-2,751)
Reacții adverse	1,591 (II 95%: 1.449-1.728)
Tratament individualizat	1,581 (II 95%: 1.447-1.726)
Tratament ambulatoriu	1,547 (II 95%: 1.422-1.683)
Cale pasivă de depistare	1,521 (II 95%: 0.893-2,586)
Sex masculin	1,457 (II 95%: 0.884-2,402)
Vârstă tânără (18-44 ani)	1,321 (II 95%: 0.814-2,142).
Neangajare în câmpul muncii	1,311 (II 95%: 0.768-2.237).

Sinteza factorilor de risc ne-a permis clasarea lor conform categoriilor: *factori cu risc înalt* – proces tuberculos extins, localizat bilateral, cu complicații asociate, pe fundal de comorbidități; consum de alcool și nonaderență la tratament; *factori cu risc mediu* – statut civil defavorizat, studii incomplete, depistarea pe cale pasivă și tardivă, fumatul, tratamentul individualizat; în condiții de ambulatoriu, contact tuberculos, rezistență medicamentoasă. *Factori cu risc mic* – vârsta tânără (18-44 ani); sexul masculin, neangajarea în câmpul de muncă. Această ierarhie ne-a permis să elaborăm algoritmul de estimare a riscului eșecului terapeutic. După informarea pacientului, explicație și discuții interactive, urmate de semnarea consimțământului informat, medicul-pneumoftiziolog pune întrebări pacientului și bifează răspunsurile corespunzătoare. Completând algoritmul, sumează punctele obținute.

**Tabelul 2**

Algoritmul de evaluare a riscului eșecului tratamentului tuberculozei

Factor de risc	Factor	UC	Factor de risc	Factor	UC
Sex	Masculin	1	Depistare	Oportună	0
	Feminin	0		Tardivă	1
Studii	Primare/Medii incompl.	1	Localizare	Bilaterală	1
	Med./Spec./Superioare	0		Unilaterală	0
Statut civil	Căsătorit/concubinaj	0	Extensie	>3 segmente	1
	Celibatar/divorțat/văduv	1		1-2 segmente	0
Ocupația	Angajat	0	Complicații	Da	1
	Neang./Pens./Stud./Invalid	1		Nu	0
Condiții viață	Satisfăcătoare	0	Boli asociate	Da	1
	Nesatisfăcătoare	1		Nu	0
Consumator alcool	Cronic/abuziv	1	Rezistență	Da	1
	Ocazional/absent	0		Nu	0
Fumător	Da	1	Tratament	Standard	0
	Nu	0		Individualizat	1
Narcoman	Da	1	Reacții adverse	Da	1
	Nu	0		Nu	0
Contact TB	Da	1	Aderență	Da	0
	Nu	0		Nu	1
Calea depistării	Pasivă	1	DOT	Da	0
	Activă	0		Nu	0

Dacă suma este inclusă în intervalul 18-22 u.c., pacientul are risc înalt pentru eșec terapeutic; 10-17 u.c. constituie un risc moderat; <10 u.c. – risc mic pentru eșec.

**Concluzii**

1. Eșecul terapeutic a predominat la bărbați de vârstă tânără (18-44 ani), cu studii incomplete, neantrenați în câmpul de muncă, cu statul matrimonial defavorizat, cu condițiile de viață nesatisfăcătoare și cu viciile sociale (consumatori de alcool sau/și fumători), cu contact tuberculos, depistați pe calea pasivă, tardiv, cu forme severe și extinse, cu complicații de debut, pluripatologici. Antibiograma a determinat multidrogrezistență doar la bolnavii cu eșec. Majoritatea pacienților au urmat tratament standardizat, totuși tratamentul individualizat, administrat în ambulatoriu, cu reacții adverse a predominat în eșantionul cu eșec. Nonaderenți la tratament au fost 82,59% din bolnavii care au dezvoltat eșec, comparativ cu aderența completă a întregului eșantionul de control.

2. Prin evaluarea raportului probabilităților am determinat factorii cu risc înalt pentru eșec: tuberculoza extinsă, localizată bilateral, acompaniată de complicații, evoluând pe fundal tarat de comorbidități și vicii sociale, nonaderența terapeutică.

3. Aprecierea riscului eșecului terapeutic constituie un reper pentru instituirea măsurilor de intervenție de reducere a riscului.

**Bibliografie**

1. Bivol S., Scutelnicu O., Soltan V. Raport de studiu: *Factorii de risc asociați cu situațiile de abandon și eșec al tratamentului strict supravegheat al tuberculozei în Republica Moldova*. Chișinău, 2009, 37 p.

2. Capcelea L. *Tuberculoza și factorii ce influențează rata de succes*. În: *Curier Medical*, nr. 3 (327), 2012, p. 85-87.

3. Ciobanu A. ș.a. Raport de studiu: *Evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratament a pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă înrolați în tratamentul DOTS PLUS*. Chișinău, 2010, 78 p.

4. Ciobanu S., Kavtaradze M. Raport de studiu: *Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combatere a Tuberculozei din Republica Moldova*. Chișinău: Imprintstar, 2010, 46 p.

5. Ețco C., Moroșanu M., Capcelea L. *Medicina Socială. Îndrumări metodice*. Chișinău: Editura poligrafică: Medicina, 2010, 302 p.

6. Matcovschi S., Ustian A., Nikolenko I. *Tuberculoza și sărăcia*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, nr. 2(6), 2006, p. 37-40.

7. Nalivaico N. *Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologiei contemporane*. În: *Bul. Acad. de Științe a Moldovei*, nr. 4(32), 2011, p. 206-211.

8. Pisarenco S., Gerbăș T. *Caracteristica tuberculozei pulmonare la pacienții cu divers risc de îmbolnăvire*. În: *Bul. Acad. de Științe a Moldovei*, nr. 2(6), 2006, p. 40-43.

9. Manissero D. *Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area*. In: *Euro Surveillance*, 2010, v. 18, p. 195-199.

10. WHO. *Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, finances*. Report. Geneva, 2011, 113 p.

11. WHO. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national program*. 4<sup>th</sup> ed., Geneva, 2010, p. 147.

Prezentat la 4.07.2013

**Evelina Lesnic**, asis. univ.,  
USMF N. Testemițanu  
e-mail: evelinalesnic@yahoo.com  
tel.: 069883302