

ARTICOL DE CERCETARE

Stratificarea riscurilor pacienților cu tuberculoză: studiu retrospectiv, de cohortă

Evelina Lesnic^{1*}

¹*Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 09.06.2017
Data acceptării spre publicare: 24.11.2017

Autor corespondent:

Evelina Lesnic, dr. șt. med.
Catedra de pneumoftiziologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deși, particularitățile tuberculozei sunt studiate, stratificarea factorilor de risc ai pacienților înregistrați în municipiul Chișinău, în contextul epidemiologic actual, nu a fost elucidată.

Ipoteza de cercetare

Identificarea particularităților pacienților cu tuberculoză în funcție de un context epidemiologic anumit, permite stratificarea grupurilor cu risc sporit și stabilirea metodelor de tratament centrate pe pacient.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

La bolnavii de tuberculoză au fost identificați multipli factori de risc de origine socială. Fiecare al doilea pacient cu TBC a avut comorbidități, iar fiecare al patrulea avea o formă severă de tuberculoză, cu statut bacilifer pozitiv. Eșecul terapeutic, constatat la fiecare al treilea pacient, a fost asociat cu o rată înaltă de deces.

Rezumat

Introducere. Tuberculoza reprezintă o boală infecțioasă asociată determinantilor sociali ai sănătății, ale căror neluare în considerație conduce la deficiențe în controlul maladiei.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv, de tip cohortă, care a inclus 668 de cazuri, înregistrate în municipiul Chișinău în perioada anului 2015. Criteriile de includere au constituit: vârsta peste 15 ani, diagnostic de „tuberculoză și consimțământ informat semnat.

Rezultate. Segregarea pacienților conform particularităților sociale și economice a stabilit următoarele grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire: social (absența poliței de asigurare, șo-

RESEARCH ARTICLE

Risk factors segregation of tuberculosis patients: retrospective, cohort study

Evelina Lesnic^{1*}

¹*Chair of pneumophthiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 09.06.2017
Accepted for publication on: 24.11.2017

Corresponding author:

Evelina Lesnic, MD, PhD
Chair of pneumophthiology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Even though, the features of tuberculosis were studied, the risk factors stratification of patients with tuberculosis registered in Chisinau in actual epidemiological context was not performed.

Research hypothesis

Established features of patients with tuberculosis in certain epidemiological context contributes to the identification of the risk groups and establishment of patient-centered care methods.

Article's added novelty on the scientific topic

Multiple social risk factors have been found in patients with tuberculosis. Every second patient with tuberculosis had associated diseases, each fourth had severe tuberculosis and positive microscopic state. Low treatment outcome established in each third patient was associated with a high rate of death.

Abstract

Introduction. Tuberculosis is an infectious disease associated to the health determinants and their lack of approach contributes to the failure of disease control.

Material and methods. A retrospective, cohort type study was performed using 668 patients registered in Chisinau during 2015. Including criteria were: age more than 15 years old, patient diagnosed with tuberculosis and the signed informed consent.

Results. Patients segregation according to the social and economic features established several risk groups: social (lack of health insurance, unemployment and poor living condi-

majul, condițiile de de trai precare), biologici (vârsta cu risc ftiziogenic, statutul comorbid, deprinderi habituale cu risc morbid) și alte grupuri minore (contacti, migranți, persoane cu istoric de detenție). Factorii de risc au contribuit la depistarea tardivă a fiecărui al doilea bolnav. Rata mică a succesului terapeutic este asociată cu o rată înaltă a deceselor.

Concluzii. Stratificarea pacienților în funcție de grupul de risc permite asigurarea unei abordări individualizate, centrate pe pacient.

Cuvinte cheie: tuberculoză, factori de risc, determinanți sociali.

Introducere

Tuberculoza reprezintă o boală infecțioasă asociată determinantilor sociali ai sănătății [1]. Determinanții sociali reprezintă un set de factori, care contribuie la definirea socială a sănătății, bolii sau morbidității în cadrul cărora sunt incluși termenii colectivi [2, 3]. A fost stabilit că îmbunătățirea indicatorilor epidemiologici este determinată, mai mult, de ameliorarea condițiilor sociale și economice, decât de metodele de tratament aplicate. Ameliorarea nutriției, igienei, condițiilor de trai și de muncă în țările înalt dezvoltate au contribuit mai mult la progresul îngrijirilor medicale decât fortificarea activităților de control al tuberculozei [3]. Comisia determinantilor sociali ai OMS a recomandat țărilor cu povară înaltă a tuberculozei, în special, sectorului de cercetare, guvernamental și instituțiilor academice, să implementeze intervențiile orientate spre promovarea sănătății, ca fiind cel mai puternic efort în controlul tuberculozei [3]. A fost stabilit că în țările cu venit înalt, progresul industrial, utilizarea medicamentelor antituberculoase, în asociere cu îmbunătățirea condițiilor sociale și infrastructurii, au contribuit la reducerea dramatică a indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei [4]. Pe de altă parte, în pofida optimizării capacităților de diagnostic și tratament, în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare, majoritatea problemelor nerezolvate mențin populația acestora vulnerabilă la infecții, în special, celor asociate sărăciei [1]. Conform datelor OMS, bolile asociate sărăciei constituie 45% din morbiditatea țărilor cu venit redus. Tuberculoza, malaria și HIV/SIDA, împreună, sunt responsabile de 18% din morbiditatea acestor țări [5]. Deși bolile cronice noncomunicabile își cresc ponderea în regiunile economic defavorizate, bolile infecțioase reprezintă o proporție semnificativă a poverii de sănătate publică. A fost identificat că sărăcia, ignoranța, inegalitatea în gender și urbanizarea rapidă sunt, în mare parte, neabordate și reprezintă o cauză generală a răspândirii infecției tuberculoase [1].

Date acumulate au sugerat, că nu doar un tratament eficient este o provocare majoră în controlul tuberculozei, dar și rezolvarea problemelor sociale și economice, precum îmbunătățirea condițiilor de trai, de transport și nutriție, care reprezintă un impediment global [1, 6]. Pentru reducerea impactului tuberculozei ca boală socială, a fost stabilită importanța abordării factorilor sociali și economici, precum și asistența socială a grupurilor vulnerabile, îmbunătățirea condițiilor de

tions), biologic (high risk physiogenic age, comorbid state, harmful habits with morbid risk) and other minor groups (contacts with infected people, migrants, individuals with history of detention). Risk factors contributed to the late detection of every second patient. Low treatment success rate was associated with a high rates of death.

Conclusions. The patients stratification according to the risk proportion permits the establishment of the patient-centered care and application of an individualized approach.

Key words: tuberculosis, risk factors, social determinants.

Introduction

Tuberculosis (TB) represents an infectious disease linked with social determinants of health [1]. Social determinants represent a set of factors, that contribute to the social definition of the health, disease or illness in which are referred collective terms [2, 3]. It was established that the decline of tuberculosis epidemiological indices is attributed to the improving of social and economic conditions, rather than to the treatment advances. Additionally, it was identified that the improvement of the nutrition, hygiene, housing and working conditions in highly developed countries contributed to health care progress, more evident in strengthen tuberculosis control [3]. WHO Commission on Social determinants of Health suggested to all TB burden countries, especially targeting the research sector, governments and academic institutions to implement health-oriented interventions, as being the most powerful potential efforts in tuberculosis control [3]. It was identified that in the majority of high-income states, the combination of the industrial development progress with the use of anti-TB drugs, associated with social and infrastructure improvement contributed to the drop of the tuberculosis epidemiological indices [4]. On the other side, despite the improvement of the diagnostic and treatment options in low-income and middle-income countries, the major unsolved social determinants make their population continuously vulnerable to infections, especially to poverty-related diseases [1]. According to the WHO estimations, diseases associated with the poverty account 45% of the morbidity in low income countries. Tuberculosis, malaria and HIV/AIDS together are responsible for 18% of the total morbidity of these countries [5]. However, chronic non-communicable diseases are rapidly emerging in the economically disfavored regions, infectious diseases still represent a significant proportion of public health burden. It was identified that poverty, illiteracy, gender inequality and rapid urbanization are largely unaddressed even in actual context and represent the general cause of infectious spreading [1].

Accumulated evidence suggested that not only an effective treatment of tuberculosis is a major issue for TB control, but also the resolution of the social and economic problems, such as improving housing, transportation, nutrition represent a global impediment [1, 6]. In order to reduce the impact of tuberculosis as a social related disease, it was identified the

traie, stilului de viață a populației și reducerea proporției persoanelor cu deprinderi nocive [6, 7]. Studiile, realizate în țările cu venituri mici, au demonstrat că tuberculoza este concentrată în ariile cu densitate înaltă a populației, condiții sanitare proaste, precum: nesiguranța alimentației publice, condiții igienico-sanitare joase și absența apei potabile [1, 6]. Majoritatea grupurilor afectate, fiind definite ca grupuri dificil-abordabile, sunt: persoane fără loc de trai, migranți, persoane infectate cu HIV, persoane paupere și utilizatori de droguri [8].

Conform estimărilor OMS, Republica Moldova (RM) rămâne a fi o zonă cu risc major, demonstrând o atitudine neadecvată față de determinanții sociali, fapt ce constituie bariera principală în atingerea Obiectivelor de Dezvoltare a Mileniului [9]. Datele acumulate au demonstrat că nu doar asigurarea unui tratament eficient este o provocare pentru sistemul de sănătate publică, dar și absența intervențiilor de abordare a problemelor sociale și economice ale pacienților, care contribuie la restabilirea slabă a situației epidemice [7].

Strategia *End TB* a fost adoptată în anul 2015 de către Adunarea Mondială a Sănătății și țintește stoparea epidemiei globale a tuberculozei ca o parte integrantă a Agendei 2030, formată din Obiectivele de Dezvoltare Durabilă [10]. Strategia *End TB* are drept scop prevenirea tuberculozei, îngrijirea pacienților și controlul bolii la nivel mondial. Primul pilon al strategiei reprezintă integrarea îngrijirilor centrate pe pacient în sistemul medical și prevenția bolii. Strategia *End TB* este bazată pe principiile: protecție guvernamentală, echitabilitate în îngrijiri medicale, coalițe puternică cu sectorul civil, protecția drepturilor omului și adaptarea strategiei la nivel național [10]. Câteva componente ale îngrijirilor centrate pe pacient sunt specificate: diagnosticul precoce al tuberculozei și suportul pacientului pe toată durata tratamentului și în convalescență, screening-ul sistematic al contactilor și al persoanelor din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, tratamentul anti-tuberculos gratuit, managementul comorbidităților și al infecției HIV, tratamentul preventiv și vaccinarea BCG [10].

Cercetarea de față reflectă structura coortei pacienților municipiului Chișinău, înregistrați pe parcursul anului 2015, pentru stabilirea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Obiectivele studiului au fost: (1) evaluarea particularităților sociale, demografice și economice ale pacienților cu tuberculoză; (2) stratificarea riscurilor pacienților cu tuberculoză; (3) stabilirea particularităților îngrijirilor centrate pe pacient.

Material și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv, de tip cohortă, care a evaluat particularitățile sociale și economice ale celor 668 de pacienți cu tuberculoză, diagnosticați în Chișinău în perioada 01.01.2015-31.12.2015.

Criteriile de includere au fost: vârsta peste 15 ani, pacient diagnosticat cu tuberculoză și consimțământul informat semnat. Ancheta studiului a inclus informații despre sexe, vârstă (distribuție în grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS), caracteristici demografice (urban/rural), originea pacientului (născut în Republica Moldova sau alte țări), statut educațional (ultimul nivel al studiilor), statut economic (angajat, neanga-

importanță de abordare a problemelor sociale și economice ale pacienților, care contribuie la restabilirea slabă a situației epidemice [7].

importanța de abordare a problemelor sociale și economice ale pacienților, care contribuie la restabilirea slabă a situației epidemice [7].

importance of the approach of underlying social and economic factors, such as social assistance of vulnerable groups, household conditions, improvement of the general public lifestyle, reducing the proportion of people with harmful habits [6, 7]. Studies performed in low-income states showed that tuberculosis is concentrated in areas with a high density of population, poor environmental and sanitary conditions: poverty, food insecurity, unhygienic living conditions and lack of pure drinking water [1, 6]. The most affected groups, being assessed as hard-to-reach groups are homeless people, migrants, individuals living with HIV, pauper people, users of injectable drugs [8].

According to the WHO estimations, Republic of Moldova (RM) remains to be a high risk zone showing an inadequate concern regarding social determinants, that represent the main barrier into achieving the health related Millennium Development Goals [9]. Accumulating evidence suggested that not only the deficiencies in performing an effective anti-tuberculosis treatment is a major issue for the public health system, but also the lack of intervention to resolve social and economic problems of Moldovan patients contributes to the poor recovery of the epidemic state [7].

The *End TB* Strategy was adopted in 2015 by the World Health Assembly and aims to end the global epidemic as an integrative part of Agenda 2030 constituted from the Sustainable Development Goals [10]. The *End TB* Strategy has the goal of tuberculosis prevention, patients care and global disease control. The first strategy's pillar represents the integrated, patient-centered care and prevention based on the principles: government stewardship, equitability in health care, strong coalition with the civil society organizations, protection of human rights, and adaptation of the strategy at country level [10]. Several components of the patient-centered care are specified: early diagnosis of tuberculosis, patient support during all the treatment and convalescence, systematic screening of contacts and high-risk groups, free of charge treatment, management of comorbidities and HIV, preventive treatment and BCG vaccination [10].

The research reflects the structure of the tuberculosis cohort of Chisinau city registered in 2015 for identifying the high-risk groups for disease. The objectives of the study were: (1) evaluation of social, demographic and economic characteristics of tuberculosis patients; (2) risk stratification of tuberculosis patients; (3) establishment of features for patient centered care.

Material and methods

A retrospective, descriptive, cohort study was performed, targeting social, demographic and economic peculiarities of 668 patients with tuberculosis diagnosed in the Chisinau city in the period of 01.01.2015-31.12.2015.

Including criteria were: age more than 15 years, patient with diagnosed tuberculosis and signed informed consent. The investigational schedule of the research included information data about: sex, age (distribution in age groups according to the WHO recommendations), demographic characteristics (urban/rural), patient's origin (born in Republic of Moldova

jat, pensionat, invalid, student), statut de persoană asigurată, particularități cu risc sporit (vulnerabilitate socială, contact tuberculos, istoric de migrație și detenție, comorbidități), caracteristici ale focarului tuberculos (statut microscopic al cazului-indice), comportamentul față de serviciile de sănătate, calea de depistare a pacientului, personalul medical implicat în managementul pacientului, caracteristicile definite de boală: localizare, destrucții parenchimotoase, localizări extrapulmonare ale tuberculozei, caracteristici microbiologice (examenul microscopic al materialului patologic, cultura pe medii convenționale, testul molecular genetic *GeneXpert MTB/Rifampicină*, rezultatele testului de susceptibilitate medicamentoasă), regimul terapeutic și reacțiile adverse, rezultatul final al tratamentului.

Toți pacienții selectați au fost diagnosticați și tratați conform Protocolului Clinic Național (PCN-123) „*Tuberculoza la adulți*”, aprobat conform recomandărilor OMS [11]. Sistemul informațional de monitorizare și evaluare a cazurilor de tuberculoză (SIME-TB) a fost utilizat pentru selectarea pacienților diagnosticați la nivel regional (municipiul Chișinău) în perioada 1.1.2015-31.12.2015. Selectând pacienții conform criteriilor de eligibilitate, au fost identificați 712 cazuri eligibile, dintre care, au fost excluse 44 de cazuri, deoarece diagnosticul stabilit era incert sau eronat. În consecință, au fost analizate datele primare, colectate de la 668 de cazuri. Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul *Microsoft Excel XP*.

Rezultate

Repartizarea pacienților în funcție de unitatea medicală de referință este prezentată în Tabelul 1. O problemă majoră pentru municipiu a fost rata înaltă a pacienților fără loc stabil de trai ($n=130$; 18,9%). Astfel, din cauza absenței medicului de familie referent, pacienții nu au obținut îngrijiri medicale specializate. În consecință, Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie (SMFP) a înregistrat 114 (16,6%) pacienți ca fiind rezidenți ai săi. Luând în considerație faptul că SMFP este localizat în sectorul Botanica, aproximativ jumătate din cohorta pacienților din Chișinău a fost concentrată anume în acest sector. Majoritatea pacienților au fost cetățeni ai Republicii Moldova. Doar în 2 (0,29%) cazuri au fost imigranți.

or in other states), educational status (the last level of education), economical status (employed, unemployed, retired, disabled, student), health-insurance state (presence/lack of health-insurance), high risk characteristics (social vulnerability, close tuberculosis contact, migration and detention history, comorbidities), characteristics of the epidemiological cluster (patient's microscopic status), health care seeking behavior, way of the patient's detection, medical staff involved in the patient's management, disease related characteristics: localization, parenchyma destruction, extrapulmonary localizations, microbiological characteristics (smear microscopy, culture on the conventional media, molecular-genetic test – *GeneXpert MTB/Rifampicin*, drug susceptibility test results), treatment regimen and adverse drug reactions, final treatment outcome.

All selected patients were diagnosed and managed according to the National Clinical Protocol – 123 “*Tuberculosis in adults*” approved according to the WHO recommendations [11]. The informational system for monitoring and evaluation of tuberculosis cases (SIME TB) was used for identifying patients diagnosed at the regional (Chisinau city) level between 1.1.2015-31.12.2015. During selection of patients according to the eligibility criteria – 712 eligible cases were identified, from which 44 cases were excluded due to erroneous diagnosis. In consequence, 668 cases were integrated into the study. Statistical assessment survey was performed using *Microsoft Excel XP* soft.

Results

Distributing patients according to their affiliation to local health care institutions is presented in Table 1. A major public health issue was established by the high rate of homeless persons ($n=130$, 18.9%). So, due to the lack of a referred family doctor they did not receive specialized health care. In consequence, the Municipal Hospital of Pneumophthysiology (MHPH) registered 114 (16.6%) patients as own residents. Considering that the MHPH is localized in the Botanica sector, almost one half of the Chisinau cohort was concentrated in that area. The major part of patients were Moldovan citizens, only 2 patients (0.29% cases) were immigrants.

Distributing patients, according to the sex it was estab-

Tabelul 1. Repartizarea pacienților în funcție de unitatea medicală de referință.

Table 1. Patients repartition according to the referral health care unit.

Tipul instituției <i>Institution type</i>	Denumirea institutiei <i>Institution name</i>	<i>n=668 (100,0%)</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Instituții medico-sanitare publice urbane de medicină primară <i>Primay health care medical sanitary public institutions</i>	AMT Botanica / <i>TMA Botanica</i>	170	25,4
	AMT Centru / <i>TMA Centru</i>	80	11,9
	AMT Ciocana / <i>TMA Ciocana</i>	106	15,8
	AMT Riscani / <i>TMA Riscani</i>	100	14,9
Alte tipuri de instituții <i>Other types of institutions</i>	SMFP / <i>MHPH</i>	114	17,1
	Clinici private / <i>Private clinics</i>	38	6,0
Alte condiții <i>Other conditions</i>	Fără referință / <i>Without reference</i>	60	8,9

Notă: AMT – asociație medicală teritorială; SMFP – Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie.

Note: *TMA* – territorial medical association; *MHPH* – Municipal Hospital of Phtysiopneumology.

A fost stabilită predominarea bărbaților față de femei: 506 (73,8%) vs. 162 (26,2%), cu raportul pe sexe de 3,12:1. Repartiția cazurilor pe grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS a stabilit că cel mai numeros a fost grupul de 35-44 de ani: 163 (23,8%) de pacienți, urmat de grupul de 25-34 de ani 151 (22,7%) și grupul de 45-54 de ani 144 (21,9%) de pacienți. Într-o proporție asemănătoare, au fost identificați pacienții în vârstă de până la 24 de ani – 56 (8%) și cei peste 55 de ani – 57 (9%) de cazuri. Au predominat pacienții în perioada adulției precoce și medii (18-44 ani) – 370 (55,4%) de cazuri vs. 298 (44,6%) de cazuri – în grupul >45 de ani.

Stratificând pacienții conform statutului economic, a fost stabilit că persoanele angajate în câmpul muncii au constituit doar 131 (19,6%) de cazuri. Fiecare al doilea pacient ($n=339$; 50,7%) a beneficiat de îngrijiri medicale specializate, indiferent dacă era angajat, pensionat, persoană cu dizabilități sau student. O jumătate de cohortă a fost formată din persoane neangajate ($n=381$; 57%); 329 (49,2%) de pacienți nu au avut asigurare medicală și suport financiar social. Vulnerabilitate socio-economică au prezentat 537 (80,4%) de pacienți; nu au deținut poliță de asigurare 329 (49,2%) de pacienți.

Un nivel educațional secundar și studii liceale finalizate au avut 232 (34,7%) de pacienți, studii primare sau medii incomplete – 170 (25,4%) de persoane. Studii profesionale au avut 157 (24%) de pacienți. Repartizarea pacienților conform statutului socioeconomic este prezentată în Tabelul 2.

Un risc sporit de dezvoltare a tuberculozei este conferit de

lished the predominance of males compared with females: 506 (73.8%) vs. 162 (23.6%), with a male/female ratio=3.12/1. Repartition of the patients in age groups according to the WHO recommendations established that the largest represented was 35-44 years age group: 163 (23.8%) patients, followed by the 25-34 years group – 151 (22.7%) and 45-54 years group – 144 (21.9%) patients. In a similar proportion, patients aged less than 24 years were identified – 56 (8%) and aged above 55 years – 57 (9%) cases. It was established the predominance of the patients from the early and middle adulthood (18-44 years) – 370 (55.4%) vs. 298 (44.6%) cases aged more than 45 years.

Segregating patients according to the economic status, it was established that only 131 (19.6%) patients were employed. Every second patient (339 cases, 50.7%) received specialized health care regardless of being employed, retired, student or disabled person. One half of the cohort was constituted from unemployed patients ($n=381$, 57.1%) and 329 (49.2%) had no health insurance and social financial support. Social vulnerability was established in 537 (80.4%) and the lack of health insurance in 329 (49.2%) cases.

Out of the total number of patients, 232 (34.7%) had graduated from high school or secondary education, 170 patients (25.4%) had graduated primary or medium school. Professional studies were encountered in 157 (24%) cases. Socio-economic repartition of patients is presented in Table 2.

A higher risk for developing tuberculosis is conferred by

Tabelul 2. Repartizarea pacienților în funcție de grupul social-economic.
Table 2. Repartition of patients according to social and economic group.

Segregare social-economică <i>Social economic segregation</i>	Parametru <i>Parameter</i>	$n=668$ (100,0%)	
		<i>n</i>	%
Grupuri economice <i>Economic groups</i>	Angajați <i>Employed</i>	131	19,6
	Neangajați <i>Unemployed</i>	381	57,1
	Pensionați <i>Retired</i>	81	12,0
	Studenți <i>Students</i>	19	3,0
	Invalizi <i>Disabled</i>	56	8,0
	Statut social-economic <i>Social-economical state</i>	Vulnerabil <i>Vulnerable</i>	537
Stabil <i>Stable</i>		131	19,6
Statutul asigurării în sănătate <i>Health insurance status</i>	Absența asigurării <i>Lack of insurance</i>	329	49,3
Nivel redus de școlarizare <i>Low level of education</i>	Fără studii <i>Illiteracy</i>	68	10,0
	Studii primare sau medii incomplete <i>Primary or incomplete general studies</i>	170	25,4
Nivel optim de școlarizare <i>Optimal level of education</i>	Studii liceale <i>Lyceal studies</i>	232	34,7
	Studii profesionale <i>Professional studies</i>	157	23,5
	Studii superioare <i>High education</i>	41	6,0

către vulnerabilitatea socială. În asociere cu absența poliței de asigurare (fiecare al doilea pacient) și condițiile de sărăcie extremă (fiecare al cincilea pacient), respectivele au constituit bariere majore în accesibilitatea serviciilor medicale și diagnosticul tuberculozei. Fiecare al patrulea pacient a avut boli asociate, dintre care, fiecare al treilea a fost co-infecțat TB-HIV. Proporția redusă a pacienților din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire și anume, contactii cu persoanele bolnave de tuberculoză, migranții, consumatorii de alcool și utilizatorii de droguri reflectă un control redus al bolii în grupurile dificil accesibile (Tabelul 3).

Fiecare al doilea pacient sau, 303 (45,4%) persoane au fost depistate pe cale pasivă, în cadrul investigării cazurilor simptomatice. Personalul medical care a stabilit diagnosticul de tuberculoză a fost medicii de familie ai unităților primare de referință – 178 (26,7%) de cazuri și medicii pneumoftiziologi – 125 (18,7%) de cazuri. Fiecare al cincilea pacient, 149 (22,3%) de cazuri, a fost depistat în cadrul screening-ului grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Proporția mare a pacienților, 185 (27,7%) de cazuri, care s-a adresat direct pentru spitalizare la SMFP, a demonstrat evitarea rețelei de asistență medicală primară din multiple motive.

Post-mortem, au fost diagnosticați cu tuberculoză 14 (2,1%) persoane. Conform recomandărilor actuale, calea de depistare primară o constituie examinarea microscopică la colorația Ziehl-Neelson a pacienților simptomatici. Metoda respectivă a oferit rezultate pozitive în fiecare al treilea caz

social vulnerabilitate. În asociere cu lipsa de asigurare (fiecare al doilea pacient) și condițiile de sărăcie extremă (fiecare al cincilea pacient) acestea au constituit bariere majore pentru căutarea și detectarea întârziată a tuberculozei. Fiecare al patrulea pacient avea boli asociate, dintre care fiecare al treilea pacient era co-infecțat TB-HIV. Nivelul scăzut al pacienților din grupurile cu risc sporit: contactul cu persoane bolnave, migranții, abuzul de alcool și utilizarea drogurilor au demonstrat un control scăzut al bolii în grupurile de dificultate de acces (Tabelul 3).

Fiecare al doilea pacient, sau jumătate din cohortă (303 cazuri, 45,4%) a fost depistat pe cale pasivă în timpul investigației cazurilor simptomatice. Personalul medical implicat a fost constituit din medicii de familie din unitățile primare de referință – 178 (26,7%) cazuri și 125 (18,7%) cazuri au fost diagnosticate de pneumoftiziologi. Fiecare al cincilea pacient (149 cazuri, 22,3%) a fost depistat în cadrul screening-ului grupurilor cu risc sporit. Proporția mare a pacienților, 185 (27,7%), care au venit la spitalul specializat a demonstrat evitarea îngrijirii primare din diferite motive.

Post-mortem diagnosticul de tuberculoză a fost stabilit în 14 (2,1%) cazuri demonstrând dificultatea în diagnosticul de tuberculoză. Conform recomandărilor actuale, calea de depistare primară este bazată pe examinarea microscopică a pacienților simptomatici, care au rezultat pozitiv la metoda Ziehl-Neelson în fiecare al treilea caz. Astfel, un sfert din cohortă a fost constituit din pacienții definiți ca sursă de index a gradului cel mai înalt de pericol epidemiologic (1st grad).

Tabelul 3. Segregarea pacienților în grupuri cu risc sporit.
Table 3. Segregating patients in high-risk groups.

Grupuri de risc <i>Risk groups</i>	Parametru <i>Parameters</i>	<i>n=668</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Grupuri sociale <i>Social groups</i>	Absența poliței de asigurare <i>Lack of health insurance</i>	329	49,3
	Vulnerabilitate socială <i>Social vulnerability</i>	537	80,4
	Sărăcie extremă <i>Extreme poverty</i>	130	19,5
Grupuri comorbide <i>Co-morbid groups</i>	Boli asociate <i>Associated diseases</i>	160	23,9
	Coninfecție TB-HIV <i>TB-HIV co-infection</i>	50	7,5
Grupuri epidemiologice <i>Epidemiological groups</i>	Focare familiare <i>Family clusters</i>	50	7,5
	Migrație <i>Migration</i>	63	9,4
	Istoric de detenție <i>History of detention</i>	41	6,1
Grupuri cu risc sporit <i>Group with high risks</i>	Alcoolism cronic <i>Chronic alcoholism</i>	53	7,9
	Boli psihice <i>Psychiatric diseases</i>	9	1,4
	Utilizatori de droguri injectabile <i>Injection drug use</i>	7	1,1
	Diabet <i>Diabetes</i>	15	2,3
	Tratament cronic imunosupresiv <i>Chronic immune suppressive treatment</i>	5	0,8

examinat. Astfel, o treime din cohortă a fost formată din surse-
indice, cu cel mai mare pericol epidemiologic pentru populația
sănătoasă (I grad). Fiecare al doilea pacient a avut rezultate
pozitive pe mediile de cultură convenționale. Testarea sensibi-
lității prin metodele convenționale de cultură a permis stabi-
lirea susceptibilității la medicamentele antituberculoase în în
faza intensivă a tratamentului doar în 33 (17,4%) de cazuri și
după 2-3 luni de tratament – în 330 (49,4%) de cazuri.

Multidrog-rezistența a fost constatată în 118 (17,7%) ca-
zuri. Testul molecular genetic *GeneXpert MTB/Rifampicină* a
fost pozitiv la 259 (38,8%) de pacienți, demonstrând sensibili-
tatea la rifampicină în 168 (64,9%) de cazuri și rezistența – în
91 (35,1%) de cazuri (Tabelul 4).

Each second patient had positive results on the conventional
culture methods. The drug-sensitivity results of the test per-
formed during the intensive phase of the standard treatment
could determine susceptibility only in 33 (17.4%) cases and
after 2-3 months of the treatment – in 330 (49.4%) cases.

Multidrug-resistance was established in 118 (17.7%) pa-
tients. The molecular genetic method *GeneXpert MTB/Rifam-
picin* was positive in 259 (38.8%) patients, demonstrating
rifampicin susceptibility in 168 (64.9%) and resistance in 91
(35.1%) cases (Table 4).

The rate of new cases was – 61.2%, respectively, the pro-
portion of patients with a previous history was substantial
– 259 (38.8%) cases. Relapse was established in every 4th

Tabelul 4. Segregarea în dependență de managementul cazului și particularitățile paraclinice.

Table 4. Segregation according to the case management and paraclinical features.

Grupuri de risc <i>Risk groups</i>	Parametru <i>Parameters</i>	<i>n=668</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Calea de depistare <i>Detectional way</i>	Depistat de MF pe cale pasivă <i>Detected by GP passive way</i>	178	26,7
	Depistat de MF pe cale activă <i>Detected by GP active way</i>	109	16,4
	Depistat de PF pe cale pasivă <i>Detected by PF passive way</i>	125	18,7
	Depistat de PF pe cale activă <i>Detected by PF active way</i>	40	6,0
	Adresat la spital <i>Addressed to the hospital</i>	185	27,6
	Post mortem <i>After dead</i>	14	2,0
Statul microbiologic <i>Microbiological state</i>	Microscopic pozitiv <i>Microscopic positive</i>	187	27,9
	Cultura pozitivă <i>Positive culture</i>	363	54,3
	<i>GeneXpert MTB / Rifampicin</i> <i>GeneExpert MTB / Rifampicine</i>	259	38,8
Tip de caz <i>Case type</i>	Caz nou <i>New case</i>	411	61,5
	Retratament <i>Retreated</i>	257	38,5
Forme clinico-radiologice <i>Clinical radiological forms</i>	Tuberculoză pulmonară <i>Pulmonary tuberculosis</i>	574	85,9
	Tuberculoză extrapulmonară <i>Extrapulmonary tuberculosis</i>	49	7,3
	Tuberculoză diseminată <i>Disseminated tuberculosis</i>	45	6,7
Rezultat <i>Outcome</i>	Succes terapeutic <i>Treatment success</i>	433	64,8
	Deces <i>Died</i>	84	12,6
	Pierdut din supraveghere <i>Lost from follow-up</i>	55	8,2
	Eșec terapeutic <i>Treatment failure</i>	11	1,6
	Continuă tratamentul <i>Still continuing the treatment</i>	85	12,7

Notă: MF – medic de familie; PF – pneumoftiziolog.

Note: GP – general practitioner; PF – pneumologist.

Rata cazurilor noi depistate a fost de 61,2%; respectiv, proporția cazurilor cu un istoric anterior a fost substanțială – 259 (38,8%) de cazuri. Recidivele au constituit fiecare al patrulea caz de tuberculoză. După pierderea din supraveghere a fost recuperat doar fiecare al zecelea pacient; ponderea celor tratați repetat, după un eșec terapeutic anterior a fost de 39 (6,1%) de pacienți.

În majoritatea cazurilor, au fost diagnosticate formele de tuberculoza pulmonară în 638 (95,5%) de cazuri, urmată de tuberculoza extrapulmonară – 49 (7,3%) de cazuri și de tuberculoza generalizată – 1 (0,2%) caz. Printre formele extrapulmonare ($n=49$) a predominat pleurezia (fără localizare pulmonară) – 13 (26,5%) pacienți, urmată de meningită – 9 (18,4%) cazuri, tuberculoza oaselor – 2 (4,1%) cazuri, tuberculoza ganglionilor periferici – 3 (6,1%) cazuri și alte localizări – 3 (6,1%) cazuri.

Media duratei de spitalizare în cazul tuberculozei sensibile la tratament a fost de 2 luni în SMFP. Efecte adverse majore au fost documentate la 9 (1,4%) pacienți. Un succes terapeutic a fost obținut la 433 (64,8%) dintre pacienți. Pacienții pierduți din supraveghere au constituit o pondere importantă – 55 (8,2%) de cazuri.

Discuții

Rezultatele studiului au demonstrat gravitatea situației epidemiologice în municipiul Chișinău, ca o particularitate integrantă a poverii sănătății publice naționale [12]. Aproximativ o jumătate din cohortă a fost concentrată în sectorul Botanica și satele suburbane, ca fiind cele mai populate regiuni. Faptul că toți pacienții au fost cetățeni ai RM, a demonstrat absența intervențiilor de screening al migranților și refugiaților veniți de peste hotare, luând în considerație faptul că acestea constituie subpopulațiile cele mai afectate [8].

Bărbații au fost de trei ori mai afectați decât femeile. Deoarece vârsta majorității pacienților a fost tânără, este prejudiciată populația economic și reproductiv activă. Rezultate similare au fost obținute în numeroase studii [13-16]. Evaluarea statistică a particularităților sociale și economice ale pacienților înregistrați în Chișinău a stabilit câteva grupuri cu risc sporit: grupuri sociale cu anumite particularități (absența poliței de asigurare, șomajul, condițiile precare de viață), grupuri cu risc biologic (vârsta cu risc fiziogen, imunosupresia secundară coinfectiei TB-HIV, diabetului zaharat, tratamentul imunosupresiv sau deprinderilor nocive), grupuri cu risc epidemiologic (pacienți cu contact tuberculos, migranți, persoane cu istoric de detenție) și alte grupuri minore.

Sistemul medical din RM este bazat pe mecanismul asigurării medicale [7]. Aproximativ o jumătate din cohortă a fost formată din pacienți cu statut de persoană neasigurată și economic vulnerabilă, ce a contribuit la reducerea accesibilității îngrijirilor medicale. În consecință, o jumătate din cohortă a fost depistată ca fiind simptomatică și fiecare a patra persoană s-a adresat pentru spitalizare în SMFP, evitând asistența medicală primară. Un pericol important îl reprezintă pacienții diagnosticați cu tuberculoză după deces. Doar a cincea parte din cohortă a fost diagnosticată în cadrul screening-ului grupurilor cu risc sporit, stabilite conform standardelor naționale.

patient. After loss to follow-up, only each tenth patient was recovered; only 39 (6.1%) of patients were repeatedly treated after a therapeutic failure.

It was established that, most of the cases were of pulmonary tuberculosis – 638 (95.5%), followed by the extrapulmonary tuberculosis – 49 (7.3%) cases and generalized tuberculosis in 1 (0.15%) case. Among extrapulmonary forms ($n=49$) predominated pleurisy (without pulmonary localization) – in 13 (26.5%) patients, followed by meningitis – in 9 (18.4%) cases, tuberculosis of bones – in 2 (4.1%) cases, tuberculosis of the lymph nodes – in 3 (6.1%) cases and other localizations were established in 3 (6.1%) cases.

Patients treated for drug susceptible tuberculosis were hospitalized in average for 2 months in MHPH. Major drug adverse reactions were established in 9 (1.4%) cases. Treatment outcome was established as treatment success in 433 (64.8%) patients. A high proportion of patients was lost to follow-up 55 (8.2%) cases.

Discussion

The results of the study established the epidemiological dangerous situation of tuberculosis in Chisinau city, as an integrative particularity of the national public health burden [12]. Almost one half of the cohort is concentrated in Botanica sector and surrounding villages, as being the most overcrowded urban areas. The fact that all the patients are Moldovan citizens demonstrates the lack of interventions for screening of migrants and refugees came from abroad, considering that they are the most of affected subgroups [8].

Men were three times more affected than women, that in association with the highest proportion of individuals from early and adulthood age will contribute to the decreasing of the Moldovan population, especially of economical and reproductive active groups. Similar results were established in a lot of studies [13-16]. Statistical assessment of the social and economical features of the patients registered in Chisinau identified several high risk groups: social risk groups with specific features (lack of insurance, unemployment, poor living conditions); biological risk groups (age with physiogenic risk, medical conditions that suppresses the immune response like HIV co-infection, diabetes, and chronic immune suppressive treatment, harmful habits), epidemiological risk groups (patients with infectious contact, migrants and persons with history of detention) and other minor groups.

The Moldovan health care system is based on the health insurance mechanisms [7]. Almost one half of the cohort was uninsured and economical vulnerable, which contributed to decreasing of the health care accessibility. In consequence, one half of the cohort was detected as symptomatic patients and every fourth came to the specialized hospital avoiding primary referral units. An important danger is represented by patients that were diagnosed with TB after death. Only one fifth of the cohort was diagnosed by screening of high risk groups, established according to national standards.

Exposed risk factors contributed to the obtaining of the microscopic positive results for acid-fast-bacilli at one third

Factorii menționați au contribuit la obținerea examenului microscopic pozitiv pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți la o treime din cohortă, acestea reprezentând cel mai mare pericol epidemiologic pentru populația sănătoasă. Evaluând particularitățile paraclinice, s-a constatat că ponderea majoritară a reprezentat-o tuberculoza pulmonară, unde cazurile cu destrucții parenchimotoase au fost observate la fiecare al doilea pacient. Pentru evaluarea rezultatului final al bolii, s-a apreciat o rată înaltă a cazurilor anterior tratate, fapt ce demonstrează calitatea slabă a tratamentului și persistența factorilor de risc la pacienții selectați. Rezultate similare sunt obținute în cercetările efectuate în țările cu povară înaltă a tuberculozei [5]. Succesul terapeutic a fost obținut, așadar, într-o rată mult inferioară față de cea recomandată de OMS. Fiecare al doilea pacient a evoluat nesatisfăcător, demonstrând o calitate joasă a serviciilor centrate pe pacient.

Promovarea sănătății, informarea și educarea privind reducerea riscului de (re)îmbolnăvire este indicată anume pentru persoanele social și economic vulnerabile, pacienții comorbizi, persoanele migrante și consumatorii de alcool. Luând în considerație faptele expuse, sursele mass-media ar trebui să promoveze mesajul în populația generală că serviciile medicale specializate sunt gratuite pentru toți cetățenii din Republica Moldova, indiferent de statutul economic sau de cel de asigurat, iar accesibilitatea la toate metodele de diagnostic și tratament al tuberculozei este completă. Informarea și educarea pentru reducerea riscurilor sunt cele mai importante intervenții de prevenție și depistare precoce a tuberculozei, ce necesită a fi realizată de către sectorul civic și colaboratorii asistenței medicale primare.

Concluzii

1) Studiul a demonstrat persistența unei situații epidemiologice grave la nivel municipal, cauzată de activitățile preventive insuficiente și screening-ul incomplet al grupurilor de risc.

2) Contingentele cu risc sporit sunt persoanele social vulnerabile, fără poliță de asigurare, de vârstă fiziogenică, cu comorbidități și deprinderi nocive. Un risc mai redus îl prezintă cei care au contactat cu persoane bolnave de tuberculoză, migranții și foștii deținuți.

3) Factorii de risc au contribuit la depistarea tardivă a fiecărui al doilea bolnav cu forme severe de TB, cu spută microscopic pozitivă la fiecare al treilea și drog-rezistență la fiecare al cincilea.

4) Rata mică a pacienților cu succes terapeutic a fost asociată cu o pondere sporită a celor decedați pe parcursul tratamentului și a celor pierduți din supraveghere, demonstrându-se, astfel, lipsa intervențiilor centrate pe pacient.

5) Suportul comunitar este important pentru educarea și informarea grupurilor de risc menționate, pentru creșterea gradului lor de conștientizare a problemei.

Declarația privind conflictul de interese

Autorul declară lipsa oricărui conflict de interese, financiare sau nefinanciare.

of the cohort, these patients representing the highest epidemiological danger for the healthy population. Assessing the laboratory features of tuberculosis, it was established that the highest proportion is represented by pulmonary tuberculosis and cases with parenchymal destructions constituted every second case. For the establishment of the final disease outcome, it was revealed a high rate of previously treated cases, which demonstrated the poor treatment quality and the persistence of the high risks among selected patients. Similar results were obtained in researches performed in high tuberculosis burdened countries [5]. The treatment success was considerably lower than the one recommended by WHO. Each second patient had a poor outcome, demonstrating the low quality of patient-centered care.

Health promotion, informing and educating population about risk reduction of (re)contacting tuberculosis in indicated mostly in persons from economically and socially vulnerable groups, comorbid patients, migrants and alcohol abusers. Considering exposed results, mass media must aware the general population that specialized health care is free of charge for all Moldovan patients regardless of their health insurance and economic status, and there is full accessibility to all diagnostic methods and anti-tuberculosis treatment. Information and education for risk reduction are the most important interventions for prevention and early detection and must be performed by the civil society and primary health care staff.

Conclusions

1) Research results demonstrated the persistence of an epidemiological endangered situation at the municipal level due to low activities for prevention and incomplete screening of high risk groups.

2) Groups with the highest risks for developing TB were constituted by social vulnerable persons, without insurance, of physiogenic risk age, with comorbidities and harmful habits. Lower risks are attributed to people that contacted with sick people, migrants, persons with history of detention.

3) Risk factors contributed to the late detections of the each second patient, with severe forms of TB, microscopic positive tests in each third and drug-resistance in each fifth patient.

4) The low rate of the patients with treatment success was associated with a high rate of died patients and by those who were lost to follow-up, demonstrating the lack of patient centered interventions and the standard approach.

5) Community support is important for education and information of social risk groups mentioned, and for improving awareness regarding the problem.

Declaration of conflicting interests

No financial or non-financial conflicting interests.

Referințe / references

1. Raviglione M., Krech R. Tuberculosis: still a social disease. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2011; 15 (2): S6-S8.
2. Aveyard H. Literature review in health and social care: a practical guide. McGraw-Hill, 2010.
3. World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva, 2010.
4. World Health Organization Global tuberculosis report. Geneva, 2017.
5. World Health Organization. Use of high burden country lists in TB by WHO in the post-2015 era. Geneva, 2015.
6. World Health Organization Global report for research on infectious diseases of poverty. WHO poverty related morbidities. Geneva, 2012.
7. Bivol S., Turcanu Gh., Mosneaga A. *et al.* Barriers and facilitating factors in access to health services in the Republic of Moldova. Chisinau, 2012: 139.
8. World Health Organization Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. Geneva, 2013.
9. United Nations. Transforming our world. The 2013 agenda for sustainable development.
10. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis, prevention, care and control after 2015. Geneva, 2015.
11. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva, 2017.
12. Centrul Național de Management în Sanatate [National Centre for Health Management]. Indicatori preliminari privind sănătatea populației și rezultatul activității instituțiilor medico-sanitare [Preliminary indices about the health of the population and results of the medical sanitary institutions. Chisinau, 2017].
13. Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A., Malic A., Paladi C. Social features of patients with pulmonary tuberculosis. *Туберкулез, легеневи хвороби, ВЛ-инфекция*. Киев, 2016; 2 (25): 36-40.
14. Murray C., Ortblad K., Guinovart C. *et al.* Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9947): 1005-1070.
15. Jenkins H., Ciobanu A., Plesca V. *et al.* Risk factors and timing of default from treatment for non-MDR TB in Moldova. *Inter. J. Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013; 17 (3): 373-380.
16. Rasanathan K., Sivasankara K., Jaramillo E. *et al.* The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Inter. Journal Tuberculosis Lung Diseases*, 2011; suppl. 2: 30-36.
17. Shivani C., Sharma N., Joshi K. *et al.* Resurrecting social infrastructure as a determinant of urban tuberculosis control in India. *Health Research Policy and Systems*, 2014.