

PARTICULARITĂȚILE DE DIFERENȚIERE A FACTORILOR DE RISC ȘI A SPECTRULUI CLINIC ÎN INFILTRATELE PULMONARE CU EVOLUȚIE TRENANTĂ

Olga CARAIANI, Evelina LESNIC,
Constantin IAVORSCHI,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Differential features of risk factors and clinical aspects of slowly resolving pulmonary infiltrates

Tuberculosis represents a severe problem for the public health in R of Moldova. National standard establishes the algorithm of diagnosis of pulmonary tuberculosis, but the low sensibility of microbiological and genetic methods, determined the difficulties in the differentiation of limited forms of tuberculosis with slowly resolving pneumonia. The aim of the study consisted in the identification of features with impact on the differential diagnosis of slowly resolving pulmonary infiltrates. The methodology was based on the investigation of 180 cases hospitalised in the clinical subdivisions of Pneumophysiology Institute „Chiril Draganiuc” in the period of 1.01.2010 – 31.12.2013. Patients were selected according to the including criteria (age >18 years old, limited extensibility of pulmonary infiltrates, slowly evolution of lung infiltrates during more than 4 weeks, the informed consent of the patient). Patients were distributed in 2 groups: the study group – 125 new pulmonary tuberculosis cases with limited extended pulmonary infiltrative tuberculosis and the control group – 55 cases with slowly resolving pneumonia. All cases were investigated according to the national standards. Results: high predictability of tuberculosis offers tuberculosis contact, low social-economic level, anorexia, important weight lost, thoracic pain, productive cough, fever. High predictability for slowly resolving pneumonia are dyspnea, thoracic pain, comorbid status and old age. Conclusions: epidemic state of the R of Moldova determined the maintaining of clinical-epidemiological care in all patients with slowly resolving infiltrates.

Keywords: tuberculosis, slowly resolving pneumonia, risk factors

Резюме

Дифференциальные особенности факторов риска и клинические аспекты затяжных легочных инфильтратов

Туберкулез представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения Р. Молдова. Национальный стандарт устанавливает алгоритм диагностики туберкулеза легких, но низкая чувствительность микробиологических и генетических методов усложняет дифференцирование ограниченных форм

инфильтративного туберкулеза легких с затяжной пневмонией. Цель исследования состояла в выявлении особенностей дифференциальной диагностики затяжной пневмонии. Методология исследования основана на 180 случаях госпитализации в клинике Института Фтизиопневмологии „Кирилл Драганюк” в период 1.01.2010 – 31.12.2013. Пациенты были выбраны в соответствии с критериями: возраст > 18 лет, ограниченные формы легочных инфильтратов, медленное разрешение легочных инфильтратов в течение более 4-х недель, информированное согласие пациента. Пациенты были распределены на 2 группы: группа исследования – 125 новых случаев туберкулеза легких с ограниченным легочным инфильтратом; контрольная группа – 55 случаев с затяжной пневмонией. Все случаи были исследованы в соответствии с национальными стандартами. Результаты: высокая заболеваемость туберкулезом вызывается контактами с больными туберкулезом, низким социально-экономическим уровнем, с симптомами: отсутствие аппетита, потерянный вес, грудная боль, кашель, лихорадка. Высокая предсказуемость затяжной пневмонии: одышка, боли в грудном отделе, сопутствующие заболевания, возраст. Выводы: эпидемиологическая ситуация Р. Молдова определяется поддержанием клиничко-эпидемиологического ухода всех больных с затяжными инфильтратами.

Ключевые слова: туберкулез, затяжная пневмония, факторы риска

Intoducere

Tuberculoza pulmonară și pneumonia trenantă reprezintă două entități nosologice cu impact major asupra sănătății publice din R. Moldova, conferind un risc de mortalitate impunător, în pofida tuturor progreselor farmacoterapeutice în domeniul antibioterapiei respiratorii și chimioterpaiei antituberculoase. Conform PCN-123, algoritmul diagnosticului tuberculozei pulmonare stabilește standardul de aur de diagnostic etiologic prin aplicarea metodelor microbiologice convenționale (examenul microscopic al sputei după colorația Ziehl-Neelson și cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen/mediul lichid BACTEC MGIT 960). Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice (20-30% pentru microscopia directă și 46-60% pentru cultura pe mediile solide) condiționează dificultatea diagnosticului diferențiat cu pneumonia comunitară, în special cu evoluție trenantă, întârzierea diagnosticului de tuberculoză pulmonară și omiterea depistării cazurilor conexe.

Începând cu 2014, în cadrul algoritmului diagnosticului de tuberculoză pulmonară a fost inclusă metoda molecular-genetică GeneXpert. În pofida marilor investiții în această nouă metodă, sensibilitatea mult mai joasă decât valoarea identificată în sursele științifice internaționale menține dificultatea diagnosticului diferențiat. PCN-5 desemnează terme-

nul de *pneumonie trenantă* ca absența resorbției radiologice a infiltratului pulmonar în patru săptămâni (sau cel puțin 10 zile de antibioterapie), pe fond de ameliorare a tabloului clinic sau al persistenței unor semne clinice și biologice ne semnificative.

În conformitate cu cele expuse, am realizat studiul cu scopul identificării particularităților cu impact asupra diagnosticului diferențiat al infiltratelor pulmonare de etiologie tuberculoasă și nespecifică.

Material și metode

În studiul selectiv, descriptiv și prospectiv au fost înrolați 180 de cazuri internate în subdiviziunea IMSP IFP *Chiril Draganiuc*, în perioada 1.01.2010 – 31.12.2013, care au corespuns criteriilor de includere (vârsta >18 ani, extensibilitate limitată – 1-2 segmente pulmonare afectate, persistență radiologică peste 4 săptămâni) și au oferit consimțământul informat. Pacienții au fost distribuiți în 2 eșantioane: eșantionul bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu extindere limitată (TPIL) – 125 pacienți și eșantionul bolnavilor de *pneumonie trenantă* (PT) – 55 pacienți. Cazurile din eșantionul TPIL au fost investigate conform Protocolului Clinic Național Tuberculoza la Adult – 123, iar cele din eșantionul PT conform Protocolului Pneumonia Comunitară la Adult – 3. Prelucrarea matematico-statistică a materialului a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, mai apoi s-a procedat la repartizarea materialului în grupări simple și grupări complexe. Pentru identificarea impactului anumitor particularități asupra predictibilității etiologice, a fost calculat riscul relativ.

Rezultate și discuții

Comparând distribuția cazurilor în funcție de sexul bolnavilor, am constatat că bărbații au predominat în ambele eșantioane, 94 (75,19±3,80%) bărbați și 31 (24,80±3,80) femei în eșantionul TPIL ($p<0,05$) și, respectiv, 33 (60,00±6,60%) bărbați și 22 (40,00±6,60%) femei în eșantionul PT ($p<0,05$). Comparând rezultatele, am constatat că bărbații au predominat semnificativ în eșantionul TPIL ($p<0,05$). Deci, eșantioanele au fost similare și rezultatele pot fi comparate. Persoanele tinere, cu vârsta cuprinsă între 18 și 44 ani au predominat semnificativ în eșantionul TPIL – 87 (69,61±3,25%), iar persoanele vârstnice (incluse în toate grupele de vârstă cu peste 44 ani) au predominat în eșantionul PT – 37 (81,82±2,98%) cazuri.

Conform mediului de reședință, s-a determinat o repartitie similară a bolnavilor din mediul rural și a celor din mediul urban în ambele eșantioane. Respectiv, din mediul rural au provenit 70 (59,00±4,44%) persoane din eșantionul TPIL și 37 (67,27±6,32%) din eșantionul PT, iar din mediul urban – 55 (44,00±4,44%) persoane din eșantionul TPIL și 18 (32,72±6,32%) din eșantionul PT. Evaluând nivelul economic al pacienților, a fost constatat un nivel net inferior în eșantionul TPIL, astfel încât persoanele neangajate, deci fără poliță de asistență medicală obligatorie și fără posibilitate de asistență socială, au constituit 116 (92,80±2,31%) în eșantionul TPIL față de 34 (61,81±6,55%) în eșantionul PT ($p<0,01$).

Particularitățile social-economice cu impact epidemiologic și-au demonstrat relevanța lor asupra morbidității prin tuberculoză. Persoane migrante s-au identificat mai multe în eșantionul TPIL, 18 (14,40±3,14%) cazuri, și 13 (23,63±5,72%) cazuri – în eșantionul PT. Bolnavii cu istoric de detenție au fost înregistrați doar în eșantionul TPIL – 4 (3,20±1,57%) bolnavi. Fumătorii activi au predominat în eșantionul TPIL – 80 (64,00±4,29%) față de 13 (23,63±5,72%) bolnavi în eșantionul PT. Consumatorii cronici și abuzivi de alcool au fost identificați într-o pondere substanțială în eșantionul TPIL – 18 (14,40±3,14%), comparativ cu un caz în celălalt eșantion. Utilizatorii de droguri intravenoase au fost identificați într-un număr redus în ambele eșantioane: 3 (2,40±1,36%) în eșantionul TPIL și 2 (3,63±2,52%) în eșantionul PT.

Particularitățile înalt definatorii pentru fiecare dintre cele două eșantioane au fost: statutul comorbid și contactul tuberculos. Astfel, bolnavii comorbizi au predominat în eșantionul PT – 41 (74,54±5,87%), față de 55 (44,00±4,44%) în eșantionul TPIL ($p<0,001$), iar contactul tuberculos a fost stabilit doar la bolnavii eșantionului TPIL – 35 (28,01±2,54%). Datele sunt prezentate în *tabelul 1*.

Sinteza rezumativă a particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată a demonstrat că persoanele de sex masculin și vârsta tânără, cu statutul economic precar de persoană neangajată, cu deprinderi nocive (consum de alcool și fumat) au predominat printre bolnavii de tuberculoză. Iar pacienții comorbizi au predominat în grupul bolnavilor cu pneumonii cu evoluție *trenantă*.

Tabelul 1

Apartenența la grupuri cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză

Grupuri de risc	Eșantion TPIL, n = 125		Eșantion PT, n=55		P
	n	M ± m(%)	n	M ± m(%)	
Sexul masculin	94	75,19 ± 3,80	33	60,00 ± 6,60	<0,05
Reședință urbană	55	44,00±4,44	18	32,72±6,32	>0,05
Vâsta sub 44 ani	87	69,61±3,25	10	18,18±2,98	<0,001
E. defavorizat	116	92,80±2,31	34	61,81±6,55	<0,001
Migranți	18	14,40±3,14	13	23,63±5,72	>0,05
Istoric detenție	4	3,20±1,57	0	0	>0,05
Fumători	80	64,00±4,29	13	23,63±5,72	<0,001
C. alcool	18	14,00 ± 3,12	1	1,81±1,80	<0,001
UDI	3	2,40±1,36	2	3,63±2,52	>0,05
Comorbizi	55	44,00±4,44	41	74,54±5,87	<0,001
Contact TB	35	28,01±2,54	0	0	<0,001

Notă: E. defavorizat – economic defavorizat (inclusiv șomeri, invalizi, studenți); C. alcool – consumatori de alcool; UDI – utilizatori de droguri intravenoase.

Particularitățile de depistare și aspectele clinice ale bolnavilor cu procese infiltrative pulmonare cu evoluție trenantă

Comparând etapele de formulare a diagnosticului final, am constatat că medicul de familie a depistat și a direcționat spre investigațiile necesare cu precădere bolnavii de tuberculoză – 95 (73,64±3,87%) cazuri, iar medicul-specialist pneumoftiziolog a pus mai frecvent diagnosticul de pneumonie trenantă – 34 (61,81±6,55%) cazuri. Evaluând durata evoluției acuzelor până la stabilirea diagnosticului de bază, am observat că acuze pe o durată mai mare de 4 săptămâni, dar nedepășind 2 luni, au raportat toți bolnavii eșantionului PT, pe când în eșantionul TPIL 92 (73,60±3,94%) cazuri au avut o perioadă a acuzelor de peste 3 luni.

Evaluând tabloul clinic al eșantioanelor investigate, am constatat o predominare a acuzelor precum: inapetența și scăderea în greutate în eșantionul TPIL: inapetența – 114 (88,37±2,82%) cazuri și 26 (47,27±6,73%) cazuri în eșantionul PT (p <0,001) și scăderea în greutate – 109 (88,37±2,82%) față de 18 (32,72±6,32%) în eșantionul PT (p <0,001). În particular, în eșantionul PT am identificat predominarea febrei și a temperaturii subfebrile: febra – 30 (54,54±6,71%) cazuri față de 26 (20,15±3,53%) în eșantionul PT (p <0,01) și subfebrilitatea – 14 (25,45±5,87%) cazuri față de 11 (8,52±2,45) în eșantionul PT (p<0,01).

Pacienții cu tuse productivă au predominat în eșantionul PT – 55 (100%) cazuri, comparativ cu 77 (61,60±4,35%) cazuri ai TPIL. Clasificând dispneea conform criteriilor Medical Research Council, am constatat că dificultatea în respirație a predominat în eșantionul PT – 38 (69,09±6,23%) față de 15 (12,00±2,90%) în eșantionul TPIL (datele sunt prezentate în tabelul 2).

Tabelul 2

Spectrul simptomatologiei clinice

Semne clinice	Eșantion TPIL, n=125		Eșantion PT, p=55		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Astenie	84	67,20±3,09	49	89,09±4,21	<0,001
Scădere marcată în greutate	81	64,80±3,09	18	32,72±6,32	<0,001
Inapetență	81	64,80±3,09	26	47,27±6,73	<0,001
Transpirații	36	28,80±4,63	30	54,54±6,71	<0,001
Febură	18	14,40±3,67	30	54,54±6,71	<0,001
Subfebrilitate	13	10,40±3,21	14	25,45±5,87	<0,01
Tuse productivă	65	52,00±4,46	55	100	<0,001
Expectorații mucopurulente	44	35,20±4,27	47	85,45±4,75	<0,001
Durere toracică	2	1,60±1,12	9	16,36±4,98	<0,05
Hemoptizii	4	3,20±1,57	3	5,45±3,06	>0,05
Dispnee	15	12,00±2,90	38	69,09±6,23	<0,001

Analizând ansamblul particularităților de depistare și spectrul clinic, putem stabili că modalitatea de depistare tardivă de către medicul de familie și expresivitatea mărită a anumitor componente ale sindromului de intoxicație (scăderea în greutate, inapetența) au definit particularitățile clinice ale tuberculozei pulmonare. Pe cînd managementul cazului de către specialistul-pneumolog, cu simptomatologia caracteristică pentru

sindromul de intoxicație infecțioasă (astenie marcată, febră și subfebrilitate, transpirații nocturne) și sindromul bronhopulmonar (tuse productivă de expectorații mucopurulente și dispnee), a definit particularitățile clinice ale infiltratului nespecific cu evoluție trenantă.

Evaluând totalitatea datelor expuse anterior, am constatat că predictibilitate mare pentru etiologia specifică tuberculoasă a infiltratului pulmonar prezintă factorii de risc: contactul tuberculos (factor de risc epidemiologic), statutul economic dezavantajat, consumul cronic sau abuziv de alcool și fumatul activ (factori de risc sociali), iar pentru etiologia nespecifică – vârsta înaintată și statutul comorbid (factori de risc biologici).

Factori cu predictibilitate mică pentru tuberculoză sunt: vârsta tânără (mai mică de 44 de ani), sexul masculin, reședința urbană a pacientului. Particularitățile tabloului clinic cu predictibilitate mare pentru tuberculoză sunt inapetența și scăderea marcată în greutate. Semnele clinice cu predictibilitate majoră pentru etiologia nespecifică sunt: tusea productivă, temperatura corpului febrilă/subfebrilă, dispneea și durerea toracică (tabelul 3).

Tabelul 3

Predictibilitatea comparativă a indicatorilor evaluați

Factori de risc	Etiologie tuberculoasă		Factori de risc	Etiologie nespecifică	
	RR	ÎI 95%		RR	ÎI 95%
Vârsta <44 ani	1,48	1,21-1,81	Vârsta > 44 ani	2,34	1,41-3,87
Sex masculin	1,265	0,98-1,62	Reședință rurală	1,24	0,81-1,91
Reședință urbană	1,10	0,92-1,32	Statut comorbid	4,26	2,12-8,55
Economic dezavantajat	7,96	3,34-18,99	Astenie	1,32	0,75-3,98
Fumatul	2,31	1,67 – 3,18	Transpirații	1,39	0,56-2,63
Consum de alcool	4,42	2,23 – 9,67	Febră	3,3	2,178-5,11
Contact TB	15,4	2,16-109,5	Subfebrilitate	2,18	1,39-3,43
Scădere marcată în greutate	3,51	2,21-5,87	Tuse productivă	14,07	3,43-55,77
Inapetență	3,88	2,66-5,64	Expectorații mucopurulente	1,08	0,9-1,28
			Durere toracică	3,05	2,10-4,41
			Dispnee	5,56	3,46-8,91

Concluzii

1. Tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată afectează persoanele de sex masculin cu vârstă tânără, cu statutul economic precar de persoană neangajată și rezidență urbană, cu deprinderi nocive (consum de alcool și tutun) și contact tuberculos.

2. Pneumonia cu evoluție trenantă afectează pacienții vârstnici și comorbizi.

3. Aspecte clinice cu predictibilitate majoră pentru tuberculoză sunt: scăderea în greutate, inapetența, iar predictibilitate majoră pentru etiologia nespecifică au: tusea productivă, temperatura corpului febrilă/subfebrilă, dispneea și durerea toracică.

4. Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice demonstrează necesitatea menținerii vigilenței clinico-epidemiologice asupra pacienților cu infiltrate pulmonare cu evoluție trenantă, apreciind situația epidemiologică tensionată a tuberculozei în Republica Moldova.

Bibliografie

- Ioannidis P., Papaventsis D., Karabela S. *Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for Mycobacterium tuberculosis detection and rifampicine resistance identification in patients with substantial clinical indicators of tuberculosis and smear-negative microscopy results*. În: J. Clinical Microbiology, 2011, nr. 49 (8), p. 3068-3070.
- Nalivaico N. *Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologiei contemporane*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011; nr. 4(32), p. 206-211.
- Protocol Clinic National. *Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2014;
- Protocol Clinic National. *Pneumonia comunitară la adult*. Chișinău, 2014.

Olga Caraiani, doctorandă,
IP UMSF Nicolae Testemițanu,
e-mail: caraianiolga@yahoo.com