

ARTICOL DE CERCETARE

Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare: studiu retrospectiv, comparativ, pe serie de cazuri

Evelina Lesnic¹, Adriana Niguleanu¹, Stela Kulcițkaia¹, Alina Malic¹, Mariana Guțu-Grecu², Vasile Popa¹, Constantin Iavorschi¹

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

²*Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 07.09.2017

Data acceptării spre publicare: 24.04.2018

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

RESEARCH ARTICLE

Features of pulmonary tuberculosis relapse: retrospective, comparative, case series study

Evelina Lesnic¹, Adriana Niguleanu¹, Stela Kulcițkaia¹, Alina Malic¹, Mariana Gutu-Grecu², Vasile Popa¹, Constantin Iavorschi¹

¹*Chair of pneumophthysiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*

²*Institute of Phthysiopneumology „Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 07.09.2017

Accepted for publication on: 24.04.2018

Corresponding author:

Lesnic Evelina, PhD

Chair of pneumophthysiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Ce un este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Cu toate că sunt cunoscute caracteristicile sociale, demografice și economice ale pacienților cu recidivă a tuberculozei pulmonare, diferențele dintre recidiva tuberculozei drog-rezistentă versus celei sensibile nu au fost elucidate.

Ipoteza de cercetare

Modalitatea de gestiune a cazului de tuberculoză ar putea crea diferențe dintre recidiva tuberculozei drog-rezistentă față de tuberculoza sensibilă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Vârsta tânără, reședința urbană și statutul social economic defavorizat au caracterizat pacienții cu TB-MDR, iar vârsta înaintată și reședința rurală – pacienții cu TB sensibilă. Pacienții simptomatici au avut, preponderent, TB sensibilă. Pacienții transferați din alte instituții medicale au avut, preponderent, TB-MDR.

What is not known yet, about the topic

Despite, the fact that social, demographic and economic characteristics of the patients with tuberculosis relapse were well studied the features of the drug resistant and susceptible relapse were not identified.

Research hypothesis

Epidemiological and management differences contribute to the relapse development with different drug-resistance spectrum.

Article's added novelty on the scientific topic

Young age, urban residence and social economic vulnerable state characterized patients with MDR-TB, but the older age and rural residence were more frequently in patients with susceptible TB. The examination of symptomatic patients permitted the identification of the drug-susceptible TB, but the transfer from other medical institutions contributes in diagnosis of patients with MDR-TB.

Rezumat

Introducere. Recidiva tuberculozei reprezintă un nou episod al bolii, dezvoltat după vindecare sau după încheierea celei mai recente cure de tratament. Spectrul rezistenței medicamentoase permite diferențierea reinfecției exogene de reactivarea infecției tuberculoase latente. Scopul studiului a

Abstract

Introduction. Tuberculosis relapse represents a new episode, developed after healing or treatment completion of the latest treatment cure. The drug resistant spectrum permits the differentiation of exogenous infection from the reactivation of latent tuberculosis infection. The research aim was the

constat în evaluarea caracteristicilor sociale, demografice și economice, precum și identificarea factorilor de risc ai pacienților cu recidivă a tuberculozei pulmonare.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv, comparativ, care a inclus 119 pacienți cu recidivă a tuberculozei, diagnosticați în perioada anului 2015. Aceștea au fost distribuiți în 2 loturi: cel cu TB sensibilă (n=57) și cel cu TB-MDR (n=62). Comparații parametrii socio-demografici și de abordare a cazului. Statistică descriptivă.

Rezultate. Recidiva tuberculozei pulmonare are o pondere importantă în indicatorul incidenței globale și demonstrează persistența factorilor de risc de îmbolnăvire. Pentru TB-MDR a fost caracteristic: vârsta tânără, reședința urbană și statutul social-economic defavorizat, iar pentru TB sensibilă – vârsta înaintată și reședință rurală. Examinarea simptomatelor a permis identificarea cazurilor cu TB sensibilă, iar transferul din alte instituții medico-sanitare a permis confirmarea diagnosticului de recidivă a TB-MDR. Cea mai mare rată a pacienților cu TB sensibilă au fost tratați cu succes și o proporție similară de cazuri din ambele eșantioane au decedat pe parcursul tratamentului.

Concluzie. Particularitățile socio-demografice și de management al pacienților contribuie la dezvoltarea recidivei cu diferit spectru de rezistență medicamentoasă a micobacteriilor.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, factori de risc.

Introducere

Tuberculoza (TB) reprezintă o problemă de sănătate publică globală bine recunoscută în Republica Moldova [1, 12]. Unul dintre obiectivele tratamentului direct observat (TDO) al TB constituie prevenirea tratamentului repetat [2]. Recidiva este definită ca un episod tuberculos recurent – recidiva *de facto* sau un nou episod de infecție tuberculoasă exogenă a pacientului anterior tratat și definit cu tratament încheiat sau vindecat [3]. Potrivit Centrului Național de Management în Sănătate, în Republica Moldova (RM), în 2016, au fost declarate 3.029 de cazuri de TB, dintre care, 2.495 de cazuri noi și 534 de recidive. În indicatorii epidemiologici, prevalența bolii a constituit 85,2/100.000 populație, incidența – 78,3/100.000 și recidiva – 19,5/100.000 populație. Tratamentul standardizat al tuberculozei sensibile, realizat conform recomandărilor OMS, se utilizează în RM din 2001 și durează șase luni pentru cazurile noi, sau opt luni pentru recidivă, eșec terapeutic și cazurile recuperate după pierderea din supraveghere [2, 6]. O cercetare recentă a identificat frecvența redusă (1-2%) a recidivei după finalizarea TDO cu durată de 6 luni, administrat pacienților cu TB sensibilă după 2 ani de la finalizarea curei [5]. Aplicarea tehnologiilor industriale și utilizarea medicamentelor anti-TB, asociate cu îmbunătățirea infrastructurii sociale, au contribuit la scăderea indicatorilor epidemiologici și diminuarea ponderii bolii în majoritatea țărilor cu venituri ridicate [7, 8]. Pe de altă parte, îmbunătățirea procesului de diagnostic și utilizarea medicamentelor noi în țările cu venituri mici și medii, dar cu probleme sociale nesoluționate, mențin pacienții tratați cu succes vulnerabili la reactivarea infecției tuberculoase și reci-

assessment of social, demographic and economic characteristics, as well as identification of the risk factors of patients with relapse of pulmonary tuberculosis according to the drug resistance spectrum.

Material and methods. A retrospective, cohort, descriptive study which included 119 patients with tuberculosis relapse diagnosed during 2015, distributed in a drug susceptible TB group – 57 patients and a second group of 62 patients with MDR-TB was performed. Were compared social, demographic and case management parameters. Descriptive statistics.

Results. Pulmonary tuberculosis relapse constitutes a high proportion within the global incidence value and demonstrates the maintenance of the risk factors for the morbidity. For MDR-TB patients were characteristic young age, urban residence and social economic vulnerable state, but the susceptible TB old age and rural residence. The examination of the symptomatic cases permitted the identification of the drug susceptible TB cases, but the transfer from other medical-sanitary institution permitted the diagnosis of the MDR-TB relapse. The highest rate of patients with drug susceptible TB was successfully treated and a similar proportion died during the treatment.

Conclusion. Social demographic features and management of patients contributed to the development of the relapse with different spectrums of the drug-resistant *Mycobacterium*.

Key words: tuberculosis, relapse, risk factors.

Abstract

Tuberculosis (TB) represents a global health problem well recognized in the Republic of Moldova [1, 12]. One of the objectives of direct observed treatment of TB is to prevent the re-treatment especially of the relapse [2]. Relapse is defined a recurrent episode of TB – true relapse or a new episode caused by re-infection of the patients previously treated for TB and declared cured or treatment completion [3]. According to the National Centre in Health Management in the Republic of Moldova (RM) 3.029 cases were notified, from which 2.495 new cases and 534 relapsed cases in 2016 [4]. In epidemiological indices the disease prevalence constituted 85.2/100,000 population, incidence 78.3/100,000 and relapse 19.5/100,000 population [4]. The standard treatment for drug-susceptible tuberculosis (TB) according to WHO recommendations in the RM has been used since 2001 and lasts six months for new cases or eight months for relapse, treatment failure and cases treated after a previous loss to follow-up [2, 6]. A recent trial noted the low frequency of relapse from 1 to 2% in 2 years after the end of the 6 months standard treatment for the drug-susceptible TB [5]. The combination of the industrial development and using of the anti-TB drugs, associated with the social infrastructure improvement contributed to the drop of the epidemiological indices and reducing the relapse rate in the majority of the high-income states [7, 8]. By the other side the improvement of the diagnosis and the treatment options in low and middle-income countries, but with unsolved social problems, make the successfully treated patients vulnerable to the reactivation of latent tuberculosis infection and disease

diva bolii. Studiile efectuate în țările cu povară înaltă a TB au elucidat, că riscul recidivei este mare în grupurile pacienților având condiții nefavorabile de viață și nivel igienico-sanitar redus. Conform cercetărilor în domeniu, cei mai importanți predictorii ai recidivei tuberculoase sunt persistența pozitivității microscopiei sputei și a culturii după 2 luni de tratament, prezența cavităților pe clișeele radiologice ale toracelui și afectarea ambilor plămâni [13, 14, 17]. Factorii care țin de gazdă, cum ar fi statutul HIV-pozitiv, tabagismul, subponderabilitatea și vârsta cu risc fiziogenic sunt factori contributivi ai recidivei TB [17, 18]. Așadar, obiectivele cercetării au constituit: (1) evaluarea caracteristicilor sociale, demografice și economice ale pacienților cu tuberculoză pulmonară diagnosticată cu recidivă, în funcție de rezultatele testului de sensibilitate la medicamentele antituberculoase; (2) identificarea factorilor de risc ai recidivei cazurilor cu tuberculoză sensibilă și rezistentă la medicamente antituberculoase.

Material și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv, comparativ, pe o serie de cazuri, care a inclus 119 pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare, diagnosticați în anul 2015. Criteriile de includere au fost: vârsta peste 18 ani, pacientul cu recidivă a TB stabilită prin metode microbiologice și consimțământul informat. Conform criteriilor determinate inițial, în studiu au fost înrolați 125 de pacienți, dintre care, 6 bolnavi au fost excluși din cauza diagnosticului neconfirmat. Astfel, 119 bolnavi au fost monitorizați și tratați, rezultatele evaluării cărora au fost incluse în raportul final. Acești bolnavi au fost distribuiți în 2 eșantioane: eșantionul pacienților cu TB sensibilă, care a inclus 57 de cazuri identificate cu tulpini sensibile și eșantionul pacienților cu TB-MDR – 62 de cazuri cu tulpini multidrogrezistente. Toate cazurile selectate au fost diagnosticate și tratate în cadrul instituțiilor medicale specializate din orașul Chișinău. Fișa individuală a studiului a inclus date demografice: sexul, vârsta (repartizarea pe grupuri de vârstă, conform recomandărilor OMS), originea pacientului (născut în RM sau în alte țări), reședința, statutul educațional (ultimul nivel al învățământului absolvit), statutul economic (angajat, șomer, pensionat, persoană cu dizabilități, student). Alte particularități stabilite au fost: prezența asigurării medicale, prezența factorilor cu risc sporit (vulnerabilitatea socială, contactul apropiat cu un pacient cu tuberculoză, istoricul de migrație și detenție, comorbiditățile), caracteristicile focarului epidemiologic (statutul microscopic al sputei pacientului), calea de depistare și personalul medical implicat în depistarea pacientului, caracteristicile corelate cu boala: localizare, extensibilitate, rezultatele examenului microbiologic al sputei: microscopia, cultura pe mediile convenționale, testul molecular-genetic (GeneXpert MTB/Rifampicină), regimul terapeutic, reacțiile adverse la medicamente, rezultate finale ale tratamentului. Toți pacienții selectați au fost diagnosticați și tratați conform Protocolului Clinic Național „Tuberculoza la adulți”, elaborat conform recomandărilor OMS. Analiza statistică a fost efectuată prin verificarea comparativă a caracteristicilor cantitative, fiind stabilit pragul semnificației statistice de $p < 0,05$.

relapse. Studies performed in high TB burden countries established that the risk for relapse is higher in patients with low living conditions and poor hygienic-sanitary level. According to the literature data the most important risk factors associated with the TB relapse are positive sputum microscopy results after 2 months of treatment, cavitations on the initial chest radiography and involvement of both lungs [13, 14, 17]. Host factors such as HIV-positive status, smoking, low nutritional state and the age with phthisiogenic risk are factors contributing for TB relapse [17, 18]. The objectives of the study were: (1) assessment of the social, demographic and economic characteristics of patients with pulmonary tuberculosis diagnosed with relapse (recurrent episode) according to the drug susceptibility testing; (2) establishment of the risk factors for the relapse (recurrence) of the drug susceptible and drug resistant tuberculosis.

Material and methods

It was performed a retrospective, cohort type, descriptive study of 119 patients with tuberculosis recurrence diagnosed in the Chisinau city in the period of 2015 year. Including criteria were: age more than 18 years, patient with tuberculosis relapse detected through microbiological methods and signed informed consent. In corresponding to the determined criteria, 125 patients initially were enrolled in the study, 6 patients of them were subsequently excluded due to the non-confirmed diagnosis and 119 patients were monitored and treated during the study, the results of which were included in the final report of the study. Those patients were distributed in two groups: the drug susceptible TB group included 57 patients identified with drug-susceptible strains and the MDR-TB group included 62 patients with multidrug-resistant strains. All selected cases were diagnosed and therapeutically managed in the frame of medical specialized organizations of Chisinau city. The investigational schedule of the research included information about demographic characteristics: sex (male-female), age (distribution in age groups according to the WHO recommendations), patient's origin (born in the Republic of Moldova or in other states), residency, educational status (the last level of education), economical status (employed, unemployed, retired, disabled, student). Other established characteristics were: health-insurance state (presence/lack of health-insurance), high risk characteristics (social vulnerability, close tuberculosis contact, migration and detention history, co-morbidities), characteristics of the epidemiological cluster (patient's microscopic status), way of the patient's detection, medical staff involved in the patient's management, disease related characteristics: localization, extensibility, microbiological characteristics: smear microscopy, culture on the conventional media, molecular-genetic test (GeneXpert MTB/Rifampicine), drug susceptibility test results, treatment regimen, adverse drug reactions, final treatment outcome. All selected patients were diagnosed and managed according to the National Clinical Protocol – „Tuberculosis in adults” approved according to the WHO recommendations. Statistic assessment was carried out by comparative checking of the quantitative features, being established the statistical threshold of $p < 0.05$.

Rezultate

Distribuția pacienților în funcție de sex a stabilit predominanța bărbaților comparativ cu femeile în ambele grupuri, cu un raport bărbați/femei de 5,3:1 în eșantionul cu TB sensibilă și de 3,8:1 în eșantionul cu TB-MDR. Distribuind pacienții pe grupuri de vârstă, conform recomandărilor OMS, a fost identificată predominanța subgrupului de vârstă 25-34 de ani în eșantionul cu TB-MDR. Pacienții cu reședință urbană au predominat în eșantionul cu TB-MDR, cu toate că au constituit ponderea cea mai mare în ambele eșantioane. Toți pacienții au fost originari din RM. Persoanele fără loc de trai au predominat nesemnificativ în eșantionul cu TB-MDR. Persoanele cu istoric de migrație recentă au predominat în eșantionul cu TB sensibilă, iar cu istoric de detenție – în eșantionul cu TB-MDR. O proporție mică din ambele eșantioane a fost constituită din pacienții cu contact infecțios (Tabelul 1).

Distribuind pacienții în funcție de statutul economic, a fost stabilit că ponderea angajaților, persoane care contribuie la bugetul public prin plata impozitelor, asigurării medicale și a taxelor sociale, a constituit doar a cincea parte din ambele eșantioane. Persoane angajate au constituit fiecare al cincilea pacient, iar și asigurați în sănătate – fiecare al doilea pacient din ambele eșantioane. Fiecare al cincilea pacient din ambele eșantioane a beneficiat de asistență medicală specializată, fiind pensionar sau persoană cu dizabilități. O jumătate din eșantionul pacienților cu TB sensibilă și două treimi din eșantionul cu TB-MDR a fost constituit din persoane șomere, care nu aveau asigurare medicală și niciun suport financiar personal. Ponderea pacienților neangajați în câmpul muncii și a celor cu venituri sub minimul de existență (invalidi, pensionați)

Results

Distributing patients, according to the sex it was established the predominance of men in comparison with women in both groups with a male/female ratio=5.3/1 in the susceptible TB group and 3.8/1 in the MDR-TB group. When distributing in age groups according to the WHO recommendations, it was identified the prevalence of the 25-34 year-old age subgroup in the MDR-TB group. Patients with urban residence predominated in the MDR-TB group, however were the highest proportion in both groups. All patients were from RM. Homeless patients predominated insignificantly in the MDR-TB group. Patients with recent history of migration predominated in the drug susceptible group, but with the history of detention – in MDR-TB group. A low proportion of both groups were constituted from patients with infectious contact (Table 1).

Distributing patients, according to the economic status, it was established that the employed persons, by this way contributing to the health budget by paying taxes, health insurance policy and social taxes were only one fifth of both groups. Employed patients were each fifth and patients with health insurance were each second from both groups. Each fifth patient from both groups received the specialised health care as being retired or disease disabled. One half of the drug susceptible group and two thirds of the MDR-TB group were constituted from unemployed patients, which had no health insurance and personal financial support for life. The rate of unemployed patients and those with the income lower than economic minimum level (disease disable, retired) statistically predominated in the MDR-TB group. Persons with poor living conditions were each second in both groups. The rate of

Tabelul 1. Distribuția în funcție de factorii demografici.

Table 1. Distribution according to the demographic factors.

Parametri / Parameters	TB sensibilă Susceptible TB (n=57)	TB-MDR MDR-TB (n=62)
Sex / Gender		
▪ Bărbați / Men	48 (84,2%)	46 (80,5%)
▪ Femei / Women	9 (15,8%)	12 (19,5%)
Grupuri de vârstă tânără / Young age groups		
▪ 15-24 ani / years	1 (1,7%)	0 (0%)
▪ 25-34 ani / years	6 (10,5%)	19 (30,6%)**
▪ 35-44 ani / years	19 (33,3%)	16 (25,8%)
Grupuri de vârstă matură / Older age groups		
▪ 45-54 ani / years	14 (24,6%)	14 (22,6%)
▪ 55-64 ani / years	12 (21,1%)	9 (14,5%)
▪ >65 ani / years	5 (8,7%)	4 (6,4%)
Reședință / Residence		
▪ Urbană / Urban	43 (75,4%)	56 (90,3%)*
▪ Rural / Rural	14 (24,5%)	6 (9,7%)*
Grupuri sociale / Social categories		
▪ Fără loc de trai / Homeless	6 (10,5%)	9 (15,5%)
▪ Migranți / Migrants	5 (8,7%)	3 (4,8%)
▪ Detenție / Detention	3 (5,3%)	11 (17,7%)
Factor epidemiologic / Epidemiological factor		
▪ Contact apropiat / Close contact	5 (8,8%)	3 (4,8%)

Notă: Statistică – testul exact Fisher: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Note: Statistics – Fisher's exact test. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

au predominat statistic semnificativ în eșantionul cu TB-MDR. Persoane cu condiții nesatisfăcătoare de viață au constituit fiecare al doilea pacient din ambele eșantioane. Ponderea pacienților cu studii medii generale a constituit o jumătate din ambele eșantioane și fiecare al patrulea a finalizat doar școala primară. O proporție comparativ mai mică a fost constituită din pacienții cu studii profesionale și superioare (Tabelul 2).

Evaluând managementul cazurilor cu recidivă, am stabilit

patients with secondary studies constituted one half of both groups and each fourth graduated only primary school. A lower proportion was constituted from patients with professional and superior studies (Table 2).

The case-management assessment of the relapsed patients established that one half of both groups were detected in the frame of the primary health care sector. The patients from drug susceptible group were diagnosed more frequently through

Tabelul 2. Distribuția în grupuri social-economice și epidemiologice.

Table 2. Distribution in social-economical and epidemiological groups.

Parametru / Parameter	TB sensibilă Susceptible TB (n=57)	TB-MDR MDR-TB (n=62)
Statut social-economic / Social economical status		
▪ Angajat / Employed	13 (22,8%)	10 (16,1%)
▪ Neangajat / Unemployed	33 (57,9%)	50 (80,6%)**
▪ Invalid / Disabled	5 (8,8%)	5 (8,1%)
▪ Pensionat / Retired	6 (10,5%)	7 (11,3%)
▪ Asigurat / Insured	26 (45,6%)	27 (43,5%)
▪ Condiții nesatisfăcătoare de viață / Low living conditions	28 (49,1%)	36 (58,1%)
Statut educațional / Educational status		
▪ Analfabet sau cu studii primare / Illiteracy or primary school	15 (26,3%)	15 (24,2%)
▪ Studii secundare / Secondary education	29 (50,9%)	34 (54,8%)
▪ Studii profesionale / Professional education	12 (21,1%)	11 (17,7%)
▪ Studii superioare / High education	1 (1,8%)	2 (3,2%)

Notă: Statistică – testul exact Fisher. **– p<0,01.

Note: Statistics – Fisher's exact test. **– p<0,01.

Tabelul 3. Managementul cazului.

Table 3. Case management.

Parametru / Parameter	TB sensibilă Susceptible TB (n=57)	TB-MDR MDR-TB (n=62)
Nivelul asistenței primare / Primary health care level		
▪ Depistat de MF ca și simptomatic / Detected by GPs as symptomatic case	22 (38,6%)	23 (37,1%)
▪ Depistat de MF prin screening / Detected by GPs through the screening	7 (12,3%)	4 (6,5%)
Nivelul de ambulator / Ambulatory specialised level		
▪ Depistat de SP ca și simpotmatic / Detected by SP as symptomatic case	13 (22,8%)	10 (16,1%)
▪ Depistat de SP prin screening / Detected by SP through the screening	1 (1,8%)	3 (4,8%)
Nivelul de spital / Hospital level		
▪ Adresare directă la spitalul de profil / Direct addressing to the specialized hospital	13 (22,8%)	12 (19,4%)
Alte căi / Other ways		
▪ Alte căi (transferat) / Other ways (transferred)	1 (1,8%)	10 (16,1%)*
Tipul recidivei / Relapse type		
▪ Recidivă precoce / Early relapse	9 (15,8%)	6 (9,7%)
▪ Recidivă tardivă / Late relapse	36 (63,2%)	44 (70,9%)
Microbiologie / Microbiology		
▪ Examen microscopic pozitiv / Microscopic positive exam	32 (56,1%)	43 (69,4%)
▪ Cultură convențională pozitivă / Positive conventional culture	27 (47,4%)	56 (90,3%***)
Examen radiologic / Radiological examination		
▪ TB infiltrativă / Infiltrative TB	54 (94,7%)	56 (90,3%)
▪ Afectare bilaterală / Both lungs affected	29 (50,9%)	21 (33,9%)*
Tratament și rezultate / Treatment and outcomes		
▪ Tratament standardizat / Standardized treatment	51 (89,5%)	61 (98,4%)
▪ Succes terapeutic / Treatment success	43 (75,4%)	6 (9,7%***)
▪ Decedați / Died	4 (7,2%)	5 (8,1%)
▪ Pierduți și eșec terapeutic / Defaulted and failed	4 (7,2%)	0 (0%)
▪ Continuă tratamentul / Continue the treatment	5 (8,8%)	51 (83,5%***)

Notă: AMP – asistență medicală primară; MF – medic de familie; SP – specialist pneumolog. Statistică – testul exact Fisher. *– p<0,05; ***– p<0,001.

Note: PHC – primary health care; GPs – general practitioners; SP – specialists in pneumology. Statistics – Fisher's exact test. *– p<0,05; ***– p<0,001.

că fiecare al doilea pacient din ambele eşantioane a fost depistat de către colaboratorii sectorului medical primar. Pacienții din eşantionul cu TB sensibilă au fost diagnosticați, mai frecvent, prin examinarea persoanelor simptomatice: 35 (61,4%) de cazuri comparativ cu 27 (43,5%) de cazuri din eşantionul cu TB-MDR. Fiecare al cincilea pacient din ambele eşantioane a fost depistat de către medicul specialist pneumoftiziolog (pneumolog). Sumând totalitatea pacienților diagnosticați prin examinarea simptomaticeilor, s-a constatat predominarea lor în eşantionul cu TB sensibilă – 45 (78,9%), față de 33 (53,2%) în eşantionul cu TB-MDR. Pacienții diagnosticați în alte condiții decât cele enumerate au fost, mai frecvent, înregistrați în eşantionul cu TB-MDR (Tabelul 3).

Recidiva a fost diagnosticată în primii doi ani de la finalizarea ultimei cure de tratament, definită ca precoce în 9 (15,8%) cazuri din eşantionul cu TB sensibilă și în 6 (9,7%) cazuri din eşantionul cu TB-MDR. Recidiva s-a dezvoltat între doi și cinci ani la 12 cazuri din fiecare eşantion: 21,1% – în eşantionul cu TB sensibilă și 19,35% – în eşantionul cu TB-MDR. Recidiva tardivă, diagnosticată peste cinci ani de la finalizarea ultimei cure de tratament, a fost stabilită într-o proporție similară în ambele eşantioane: 36 (63,2%) de cazuri în eşantionul cu TB sensibilă și 44 (70,9%) de cazuri – în eşantionul cu TB-MDR (Tabelul 4).

Examenul microscopic al sputei a fost pozitiv pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți la fiecare al doilea pacient din ambele eşantioane: 32 (56,1%) – în eşantionul cu TB sensibilă și 43 (69,4%) – din eşantionul cu TB-MDR, aceste cazuri definind focarul infecțios cu cel mai mare pericol epidemiologic (de gradul 1). Cea mai mare rată a pacienților cu rezultate pozitive, stabilite prin metodele culturale convenționale, a fost constatată în eşantionul cu TB-MDR și se datorează includerii în studiu a pacienților identificați cu rezistență confirmată prin metode bacteriologice convenționale. Atât monorezistența la izoniazidă, cât și cea la streptomycină a fost stabilită în 4 (7,0%) cazuri din primul eşantion, iar rezistența extinsă a fost stabilită într-un singur caz din grupul cu TB-MDR.

Evaluând caracteristicile radiologice ale pacienților investigați, a fost stabilită predominarea pacienților cu afectarea ambilor plămâni în eşantionul cu TB sensibilă. Tuberculoza pulmonară infiltrativă a fost diagnosticată într-o proporție similară în ambele eşantioane: 54 (94,7%) vs. 56 (90,3%) de pacienți. Forme severe, cu risc letal major, au fost stabilite într-o pondere mică în ambele eşantioane, fără diferențe semnificative. Tuberculoza diseminată a fost diagnosticată la câțiva pacienți: 1 (1,8%) caz din eşantionul cu TB sensibilă și 3 (4,8%) cazuri – din eşantionul cu TB-MDR. Tuberculoza fibro-cavitară a fost stabilită în 2 (3,4%) cazuri din eşantionul cu TB sensibilă vs. 3 (4,8%) pacienți din eşantionul cu TB-MDR.

Pacienții cu boli asociate au fost diagnosticați într-o proporție similară în ambele eşantioane: 14 (24,6%) cazuri în eşantionul cu TB sensibilă și 19 (30,6%) cazuri – în eşantionul cu TB-MDR. Pacienți infectați HIV au fost 3 (5,3%) în eşantionul cu TB sensibilă și 6 (9,7%) în eşantionul cu TB-MDR. Câte un pacient cu diabet zaharat a fost înregistrat în ambele eşantioane. Un pacient cu tratament imunosupresiv a fost identifi-

the examination of the symptomatic cases: 35 (61.4%) cases compared with 27 (43.5%) cases from the MDR-TB group. Each fifth patient from both groups was detected by pulmonologist. Summing the totality of the patients diagnosed through the symptomatic examination was established their predominance in the drug susceptible group 45 (78.9%) compared with 33 (53.2%) in the MDR-TB group. Patients diagnosed in other conditions as previewed by the national protocol were more frequently registered in the MDR-TB group (Table 3).

Relapse occurred in the first two years after the ending the last treatment cure, defined as early relapse in 9 (15.8%) cases of the susceptible TB group and 6 (9.7%) cases of the MDR-TB group. Relapse developed between two and five years in 12 cases from both groups: 21.1% in the susceptible TB group and 19.4% of the MDR-TB group. Late relapse diagnosed after more than five years following the last finished course of the treatment was identified in a similar rate in both groups: 36 (63.2%) cases of the susceptible TB group and 44 (70.9%) cases of the MDR-TB group (Table 4).

Sputum smear for acid-fast-bacilli was positive in each second patient from both groups: 32 (56.1%) cases in the susceptible TB group and 43 (69.4%) cases of the MDR-TB group, those cases being defined with the highest degree of the epidemiological danger (first degree). The highest rate of the microbiological positive patients identified through conventional culture methods was established in the MDR-TB group and was due to the including criteria of drug resistance established through conventional culture methods. Mono-resistance to isoniazid either to streptomycin was established in 4 (7.0%) cases of the susceptible TB group and extensive drug-resistance was established in one case of the MDR-TB group.

When assessing radiological features of the investigated patients was established the predominance of the patients with both lungs affected in the susceptible TB group. Pulmonary, infiltrative tuberculosis was diagnosed in a similar proportion in both groups: 54 (94.7%) vs. 56 (90.3%) patients. Severe forms with death risk were established in a low proportion of both groups, without statistical differences. Disseminated tuberculosis was diagnosed in a minor rate – 1 (1.8%) case in the susceptible TB group and 3 (4.8%) cases in the MDR-TB group. Fibro-cavernous tuberculosis was diagnosed in 2 (3.4%) cases of the susceptible TB group vs. 3 (4.8%) patients from MDR-TB group.

Patients with associated diseases were distributed in a similar proportion in both groups: 14 (24.6%) in the susceptible TB group and 19 (30.6%) cases in the MDR-TB group. HIV positive were 3 (5.3%) patients in the susceptible TB group and 6 (9.7%) in the MDR-TB group. One diabetic patient was registered in both groups. One patient with immune suppressive treatment was identified in the MDR-TB group. Chronic alcohol abusers were 7 patients from both groups (12.3% in the susceptible TB group and 11.3% in the MDR-TB group). Drug users were 3 (4.8%) patients from the MDR-TB group.

The standard regimen for drug susceptible tuberculosis was administrated in 51 (89.5%) patients of the susceptible TB group and 6 (10.5%) by individualized regimens. In the

cat în eșantionul cu TB-MDR. Utilizatorii de alcool au fost câte 7 pacienți în ambele eșantioane (12,3% – în eșantionul cu TB sensibilă și 11,3% – în eșantionul cu TB-MDR). Utilizatori de droguri au fost 3 (4,84%), toți din eșantionul cu TB-MDR.

Regimul standardizat pentru tuberculoza sensibilă a fost administrat la 51 (89,5%) de pacienți din grupul TB sensibile, iar la 6 (10,5%) bolnavi – regim individualizat. În grupul TB-MDR, 61 (98,4%) de pacienți au fost tratați cu regimul standardizat pentru TB-MDR, definit DOTS-Plus și 1 pacient (1,6%) a fost tratat cu regim individualizat pentru tuberculoza cu rezistență extinsă. Reacții adverse au fost stabilite la un singur (1,8%) pacient din eșantionul cu TB sensibilă și la 3 (4,8%) pacienți din eșantionul cu TB-MDR. Rata succesului terapeutic a fost de 75,4% (43 de pacienți) în grupul pacienților cu tuberculoză sensibilă; 4 (7,2%) pacienți au decedat, 3 (4,8%) au fost pierduți din supraveghere, 1 (1,6%) caz a fost calificat drept eșec terapeutic și 4 (7,2%) pacienți au continuat tratamentul. În eșantionul cu TB-MDR, 51 (80,6%) de pacienți au continuat tratamentul, 5 (8,1%) pacienți au decedat și 6 (9,7%) cazuri au fost vindecate (Tabelul 3).

Evaluarea diferențelor dintre factorii de risc asociați recidivei tuberculozei sensibile și celei drog rezistente a constituit unul dintre obiectivele studiului. Raportul probabilităților a fost calculat doar pentru factorii care au expus diferență semnificativ statistică între eșantioane. A fost stabilit că vârsta tânără, reședința urbană, șomajul și transferul pacienților din instituții medico-sanitare cu profil somatic au constituit particularitățile recidivei TB-MDR. Pentru TB sensibilă, a fost caracteristic vârsta înaintată, reședința rurală, depistarea pe cale pasivă prin examinarea pacientului simptomatic și afectarea ambilor plămâni (Tabelul 4).

MDR-TB group 61 (98.4%) patients were treated with the standard regimen for MDR-TB, knew as DOTS-Plus regimen and 1 (1.6%) patient was treated with individualized regimen for extensive drug resistant tuberculosis. One patient (1.8%) in the susceptible TB group and 3 (4.8%) patients in the MDR-TB group developed allergic drug reactions. Treatment success rate was reported 75.4% (43 patients) in the drug susceptible TB group, 4 (7.2%) patients died, 3 (4.84%) patients were lost to follow-up, 1 (1.6%) case failed the treatment and 4 (7.2%) patients were still continuing the treatment. In the drug-resistant group 51 (80.6%) cases were continuing the treatment, 5 (8.1%) patients died and 6 (9.7%) cases were cured (Table 3).

The assessment of the risk factors associated with the tuberculosis relapse was one of the objectives of our study. The odds ratio was calculated only for factors showing statistical significance. It was established that young age, urban residence, unemployment and the transfer from the medical sanitary institution with somatic profile were the features of the MDR-TB. For drug susceptible TB was characteristic old age, rural residence, detection by passive way through the examination of the symptomatic case and involvement of both lungs (Table 4).

Discussion

According to the published epidemiological indices the rate of the new cases and relapses were 4.1:1 demonstrating the maintaining of the risk factors in patients with completed treatment. Similar results were established in the most of countries with a high TB burden [5, 8, 13].

Tabelul 4. Distribuția pe grupuri cu risc.
Table 4. Distribution according to risk groups.

Grupuri cu risc sporit / Risk groups	OR (95% CI)	p
Grupuri socio-demografice / Social demographic groups		
▪ 15-34 ani / 15-34 years old	3,2 (1,2 – 8,2)	0,009
▪ Reședința urbană / Urban residence	3,0 (1,1 – 8,6)	0,019
▪ Șomajul / Unemployment	3,0 (1,3 – 6,9)	0,0042
Factori asociați patologiei / Disease related factors		
▪ Transferat / Transferred	10,76 (1,3 – 87,1)	0,006
▪ Detectare pasivă / Passive way of detection	2,1 (0,99 – 4,3)	0,02
▪ Afectare pulmonară bilaterală / Two lungs affected	2,5 (1,15 – 5,26)	0,0098

Discuții

Conform indicatorilor epidemiologici publicați, raportul dintre cazurilor noi și recidive a constituit 4,1:1, ceea ce demonstrează persistența factorilor de risc de îmbolnăvire în grupul pacienților cu tratament încheiat și vindecați. Rezultate similare au fost stabilite în majoritatea țărilor cu povară înaltă a tuberculozei [5, 8, 13].

Recidiva precoce a fost stabilită în proporții similare de mici

Early relapse was established in similar low proportion, which corresponds to the results of international studies [5]. Demographic characteristics as young age, urban residence and social defavorized state permits the suspicion of an exogenous infection in the MDR-TB group, recognized in other studies [2, 3, 7, 13]. Reactivation of the latent infection and development of a new tuberculosis can be supposed in older patients, from rural localities, detected by examination of the symptomatic. Case management and final treatment outcome

în ambele eșantioane, ce corespunde cu rezultatele studiilor internaționale [5]. Caracteristicile demografice, precum vârsta tânără, reședința urbană și statutul social-economic defavorizat permite suspiciunea unei suprainfecții exogene în eșantionul cu TB-MDR, recunoscute și în alte studii [2, 3, 7, 13]. Reactivarea infecției latente și dezvoltarea unui nou puseu de tuberculoză poate fi presupusă la pacienții vârstnici, cu reședință rurală și depistați prin examinarea simptomatilor. Managementul cazurilor și rezultatul final al tratamentului a fost diferit, în funcție de spectrul de drog rezistență. Succesul terapeutic a fost stabilit într-o proporție superioară în eșantionul cu TB sensibilă, iar continuitatea tratamentului a fost realizată în eșantionul cu TB-MDR.

Concluzii

- 1) Ponderea recidivei tuberculozei pulmonare constituie a patra parte din incidența globală a bolii.
- 2) Ponderea mare a recidivei tardive a demonstrat persistența factorilor de risc de îmbolnăvire pe tot parcursul vieții pacienților anterior tratați.
- 3) Pentru pacienții cu TB-MDR au fost comune caracteristicile: vârsta tânără, reședința urbană și statutul social-economic defavorizat.
- 4) Pacienții cu TB sensibilă au fost, mai frecvent, de vârstă înaintată și din localități rurale.
- 5) Identificarea cazurilor cu TB sensibilă s-a realizat, preponderent, prin examinarea simptomatilor. Suspectarea recidivei la pacienții cu TB-MDR s-a realizat, mai frecvent, în alte instituții medico-sanitare, iar pentru confirmarea diagnosticului, au fost transferați în instituțiile specializate.
- 6) Au fost tratați cu succes două treimi din eșantionul cu TB sensibilă. Majoritatea pacienților diagnosticați cu TB-MDR au continuat tratamentul. O proporție similară de cazuri au decedat pe parcursul tratamentului.
- 7) Particularitățile socio-demografice și cele de management au contribuit la dezvoltarea recidivei cu diferit spectru de rezistență a micobacteriilor, care au influențat rezultatul final al tratamentului.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

was different according to the drug-resistance spectrum. The treatment success was established in a higher proportion in patients with drug susceptible tuberculosis, but the treatment continuity was performed in most of patients from the MDR-TB group.

Conclusions

- 1) The proportion of pulmonary tuberculosis relapse constituted the fourth part of the global disease burden.
- 2) The high proportion of the late relapse demonstrated the risk factors maintaining during the life of previously treated patients.
- 3) Common characteristics in patients with MDR-TB were: young age, urban residence and defavorized social economic state.
- 4) Patients with drug susceptible TB were more frequently older and from rural localities.
- 5) The drug susceptible TB detection was performed through the examination of the symptomatics. The suspicion of a relapse in patients with MDR-TB was performed in other medical institution, but for diagnosis were transferred in the specialized institutions.
- 6) Two third of the patients were successfully treated for drug susceptible TB. The most of patients with MDR-TB were still continuing the treatment. A similar proportion of cases died during the treatment.
- 7) The social and demographic features and management were contributed in the development of the relapse with different a spectrum of drug resistance, which influenced the final treatment outcome.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

All authors equally contributed to elaboration and writing of the manuscript. All authors read and accepted final version of the manuscript.

Referințe / references

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, 2016.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed. Geneva, 2012.
3. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Surveillance report 2017, 167 p.
4. Centrul Național de Management în Sănătate. Anuar Statistic Medical. Chisinau; 2016.
5. Jo K., Yoo J., Hong Y., Lee J. *et al.* Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir. Med.*, 2014; 108 (4): 654-9.
6. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 768 din 12.10.2011 „Cu privire la aprobarea Programului național strategic în domeniul securității demografice a Republicii Moldova 2011-2015”. *Monitorul Oficial*, 2011, p. 182-186.
7. Rasanathan K., Sivasankara K., Jaramilllo E. *et al.* The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Inter. Journal Tuberculosis Lung Diseases*, 2011; 30-36.
8. Seydou G., Ghosh S. Social determinants of infectious diseases in South Asia. *Int. Sch. Res. Notices*, 2014; 135-143.
9. United Nations. The Millennium Development Goals Report. New York, 2015.
10. World Health Organization. Commission on social determinants of health. Final report, 2008.
11. World Health Organization. Equity, social determinants and public health programmes. Geneva, 2010.
12. World Health Organization. End TB Strategy. Geneva, 2014.
13. Chang K., Leung C., Yew W., Chan S., Tam C. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 174: 1153-1158.
14. Chang K., Leung C., Yew W. *et al.* A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 170: 1124-1130.
15. Picon P., Bassanesi S., Caramori M. *et al.* Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J. Bras. Pneumol.*, 2007; 33 (5): 572-8.
16. Korenromp E., Scano F., Williams B. *et al.* Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 37 (1): 101-12.
17. Perrin F., Woodward N., Phillips P. *et al.* Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010; 14: 1596-1602.
18. Nettles R., Mazo D., Alwood K. *et al.* Risk factors for relapse and acquired rifampicin resistance after Directly Observed Tuberculosis Treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38 (5): 731-736.
19. Dooley K., Lhlou O., Ghali I. *et al.* Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*, 2011; 11: 140.