

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
- REZUMAT -**

***ASPECTE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ALE EVOLUȚIEI  
ENDEMIEI PRIN TUBERCULOZĂ LA NIVELUL SECTORULUI 5  
AL MUNICIPIULUI BUCUREȘTI, ÎN PERIOADA ANILOR 2007 - 2011***

Conducător de doctorat:  
Prof. univ. dr Valentin CÎRLIG

Student - doctorand:  
MOCANU P. GEORGETA GILDA (POPESCU)

CRAIOVA  
- 2014 -

# CUPRINS

PARTEA GENERALĂ .....	3
I. Importanța problemei abordate .....	3
II. Asocierea TB – infecție HIV .....	3
III. Multidrogrezistența – provocare a actualei endemii prin tuberculoză în România .....	5
III. 1. Diagnosticul bacteriologic al tuberculozei chimiorezistente .....	6
III. 2. Tratamentul chimiorezistentei .....	8
PARTEA SPECIALĂ.....	11
I. Motivația alegerii temei.....	11
II. Scopul și obiectivele lucrării.....	12
II.1. Scopul studiului .....	12
II.2. Obiectivele studiului.....	12
III. Material și metodă. Protocoale de lucru.....	13
IV. Rezultate .....	15
IV.1. Analiza generală a lotului studiat .....	15
IV.2. Analiza cazurilor de TB la copii.....	18
IV.3. Analiza cazurilor de coinfecție HIV-TB.....	19
IV.4. Analiza cazurilor de MDR - TB.....	21
IV.5. Analiza indicatorului de mortalitate.....	22
V. Concluzii și propuneri.....	23

## PARTEA GENERALĂ

### **I. Importanța problemei abordate**

Cu toate că tuberculoza este o boală ce își face simțită prezența de milenii, agentul microbial incriminat drept cauză a fost descoperit în urmă cu mai bine de 130 de ani de către Robert Koch, iar chimio-antibioticele au început practic să fie utilizate de la jumătatea secolului precedent. Tuberculoza afectează preponderent populația adultă în cei mai productivi ani ai vieții, determinând în mod direct sau indirect consecințe sociale apreciabile, iar pentru combaterea ei sunt necesare resurse financiare substanțiale. Boală infecto-contagioasă specifică, larg răspândită pe glob, are o evoluție cronică ce generează o fatalitate importantă, fiind recunoscută ca *problemă majoră de sănătate publică la scară mondială*.

Această infecție rămâne încă cea mai frecventă cauză de îmbolnăvire și de deces dintre toate bolile infecțioase din lume, fapt datorat prevalenței sale mari în populațiile dense din țările în curs de dezvoltare, iar eliminarea sa va fi extrem de dificilă din cauza sărăciei, supraaglomerării și infecției HIV. TB a rămas totuși prima cauză evitabilă de deces în țările în curs de dezvoltare.

Creșterea incidenței sale pe plan mondial se datorează unei serii de factori: epidemia de SIDA, apariția unor tulpini bacteriene rezistente la tratament, sporirea numărului de imigranți din țări în care tuberculoza este endemică.

Tulpini rezistente la unele medicamente antituberculoase au fost identificate în toate țările monitorizate de OMS. O formă deosebit de gravă a tuberculozei este cea multidrogrezistentă (MDR – TB), cu recenta ei variantă de rezistență extinsă la medicamentele antituberculoase (XDR – TB), care s-a dovedit o barieră insurmontabilă în fața eforturilor instituționale de control și diminuare a acestui flagel.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în lume mor în fiecare an 1,3 milioane de oameni din cauza tuberculozei, care este a 7-a cauză generală de deces la nivel mondial și a

doua cauză infecțioasă de deces după SIDA. În anul 2012 s-au înregistrat 1,4 milioane de decese prin TB, echivalând cu 3800 de decese/zi.

Este îngrijorătoare constatarea faptului că aproximativ 3 milioane de persoane bolnave de tuberculoză sau contacți ai bolnavilor de TB nu primesc îngrijirile medicale necesare și că peste 95% din cazuri au apărut în țările cu venituri mici și medii.

Tuberculoza se regăsește printre primele 3 cauze de deces la femeile cu vârste între 15 și 44 de ani. În anul 2012, aproximativ 530 000 copii au fost diagnosticați cu TB, iar 74 000 de copii au murit din cauza acestei maladii. Se apreciază statistic faptul că apar 8,6 milioane de cazuri noi în fiecare an, incidența globală la nivel mondial fiind de 122‰ de locuitori, cu cele mai multe cazuri înregistrate în Asia (59%) și Africa (26%).

Din punctul de vedere al incidenței globale a TB, **România** s-a situat în ultimii ani pe primele locuri în Regiunea Europa OMS (locul 6 în anul 2009, după Kazakhstan, Republica Moldova, Georgia și Kirgizstan), după ce a ocupat primul loc printre țările membre ale Uniunii Europene încă de la aderarea sa în 2007.

În ultimii ani s-au înregistrat progrese importante în controlul bolii, ca o consecință a implementării strategiei DOT recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în scopul controlului TB și care are o acoperire de 100% încă din anul 2005.

Aspectele pozitive constatate relativ la evoluția endemiei tuberculoase sunt deduse din valorile indicatorilor epidemiologici de impact. Astfel, odată cu scăderea incidenței globale s-a produs creșterea remarcabilă a ratei de succes evidențiate pe cazurile noi confirmate bacteriologic, de la 51% în 1995 la 85,8% în 2009, valori care se mențin în 2011 (85,9%), conform ultimelor date disponibile (TB Surveillance 2014, ECDC). Cu această rată de succes terapeutic a cazurilor noi confirmate bacteriologic, România îndeplinește ținta globală a OMS de 85%, considerată unica modalitate de control al endemiei de tuberculoză.

## **II. Asocierea TB - infecție HIV**

Tuberculoza este cea mai comună și mai frecventă infecție la pacienții cu HIV în întreaga lume, cele două infecții fiind o asociere reciproc dezavantajoasă. Din anul 1993, TB pulmonară a reprezentat unul din criteriile de definire a cazului SIDA la adulți, în timp ce tuberculozele extra-pulmonare și micobacteriozele atipice diseminate erau considerate criterii de definire a stadiului clinic IV de boală SIDA încă din 1987.

Infecția HIV, prin alterarea progresivă a capacității de răspuns imun a organismului, determină un risc crescut de îmbolnăvire tuberculoasă la persoanele dublu infectate. Ea modifică nu numai proporția de îmbolnăviri a celor infectați, dar poate să determine augmentarea riscului anual de infecție prin extinderea numărului de surse și a ratei de infecții determinate de acestea. Persoanele infectate anterior cu *M. tuberculosis* care fac o infecție cu HIV au o rată foarte mare de reactivare a procesului bacilar.

Aspectul clinic al TB la pacienții infectați cu HIV variază de la trăsăturile tipice ale afecțiunii de bază la cele ale bolii diseminate atipice. Deoarece pacienții au mai rar leziuni anatomo-radiologice pulmonare cavitare, numărul de bacili acido-alcoolo-rezistenți prezenți în spută poate fi scăzut și randamentul examenelor microscopice este redus. Testul cutanat la tuberculină rămâne un instrument clinic și epidemiologic important pentru identificarea persoanelor infectate cu *M. tuberculosis*. TB pulmonară la pacienții infectați HIV se poate prezenta radiologic cu infiltrate focale, infiltrate difuze, cavități, revărsate pleurale, adenopatii hilare sau mediastinale. Pot exista pacienți cu radiografie pulmonară normală, dar la care cultura efectuată din spută este pozitivă.

### **III. Multidrogrezistența – provocare a actualei endemii prin tuberculoză în România**

Cele două cauze majore ale dezvoltării și răspândirii rezistenței la medicamente în clinică sunt lipsa de complianță la tratamentul prescris și utilizarea unor regimuri de tratament inadecvate. La acestea se adaugă întârzierile de diagnostic prin lipsa tehnicilor rapide de detecție a chimiorezistenței, tratamentul inadecvat prin lipsa unor medicamente esențiale, starea de imunodepresie cât și absența măsurilor de control al infecției TB. Dacă medicamentele nu sunt administrate conform prescripției, bacili vor fi expuși la un singur medicament pentru perioade lungi de timp, ceea ce permite multiplicarea germenilor chimiorezistenți.

În plus, unele scheme de tratament pot conține mai multe medicamente, germenii fiind sensibili doar la unul dintre acestea, ceea ce se poate produce în cazul existenței unei chimio-rezistențe primare nesuspectate sau dacă se adaugă doar un singur medicament la un regim care a eșuat. Aceste regimuri sunt echivalente cu o monoterapie și pot duce la selecția unor germeni polichimiorezistenți. Polichimiorezistența dobândită rezultă de obicei prin combinarea noncomplianței cu tratamentul inadecvat.

Apariția chimiorezistenței este cu mult mai puțin probabilă la majoritatea formelor de TB extrapulmonare, la care populația bacilară este mult mai mică.

### ***III. 1. Diagnosticul bacteriologic al tuberculozei chimiorezistente***

După încheierea fazei intensive a tratamentului (2 sau 3 luni), primul element care poate sugera eventualitatea unei chimiorezistențe este examenul microscopic pozitiv. Este foarte important ca pentru aceste cazuri să se poată efectua un test de sensibilitate rapid direct (aplicat sputei pozitive), cu rezultat obținut în 1-2 zile în cazul testelor genetice și în 10-17 zile pentru testele fenotipice. Din cultura produsului respectiv trebuie să se efectueze anti-biograma extinsă dacă se confirmă existența TB-MDR sau orice monorezistență, pentru evidențierea rezistențelor la celelalte substanțe antituberculoase.

#### ***III. 2. 1. Antibiograma (testarea sensibilității la substanțele antituberculoase)***

Este necesară efectuarea antibiogramei doar pentru tulpini care aparțin complexului *M. tuberculosis*, iar metoda folosită pentru testare poate fi diferită în funcție de categoria de pacient.

##### ***Metodele de testare a sensibilității la medicamentele antituberculoase***<sup>323</sup>

###### ***A. Antibiograma directă***

Folosește ca inocul produsul patologic cu rezultat pozitiv la examenul microscopic, cu un conținut mare de BAAR, însămânțat după ce produsul a fost decontaminat.

###### ***B. Antibiograma indirectă***

Metodele indirecte sunt validate și standardizate, considerate în prezent standard de aur. Inoculul se prepară din cultura micobacteriană, putând folosi trei metode standardizate în mediul Löwenstein-Jensen și o metodă folosind mediul lichid, la care rezultatele obținute nu diferă semnificativ pentru substanțele de linia I.

Metodele de testare sunt:

*a. Metoda proporțiilor* în mediul Löwenstein-Jensen (Canetti și col., modificată). Această metodă este preferată în prezent mai ales în cazul tulpinilor cu creștere foarte lentă.

*b. Metoda concentrațiilor absolute* (Meissner și col.) are rezultate mai puțin confidente decât cele obținute prin metoda proporțiilor, dar condițiile tehnice sunt mai accesibile și costul mai redus. Interpretarea rezultatelor se face la 21 zile de la însămânțare.

*c. Metoda rapoartelor de rezistență* (Mitchison) presupune testarea simultană a tulpinii pacientului și a tulpinii sensibile de referință, în 5 tuburi cu concentrații diferite ale fiecărui medicament antituberculos.

*d. ABG în mediul lichid în sisteme automate.* *MGIT 960* este standardul de aur recomandat în acest moment pentru ABG seria scurtă la medicamentele esențiale și cea extinsă la cele de linia

a II-a. Rezultatele se obțin în 4-5 zile. Dezavantajul testului este costul ridicat, faptul că necesită personal instruit, cu experiență.<sup>300</sup>

*e. Metode fenotipice rapide.* Au fost aprobate și recomandate de OMS ca alternativă provizorie până la aplicarea de rutină a testării în mediul lichid sau/și a testelor genetice. Au avantajul rapidității (rezultatul se obține în 7 – 10 zile) și al costului relativ mic în comparație cu celelalte metode.<sup>323</sup>

- Metoda nitrat-reductazei în mediul solid Löwenstein-Jensen poate fi folosită ca metodă directă sau indirectă.
- Metoda observării microscopice directe (MODS) se bazează pe observarea microscopică a formării de corzi în mediul lichid folosit pentru testare.
- Metodele colorimetrice.

### III. 2. 2. Impactul biologiei moleculare. Metodele genetice

Metodele de amplificare a acizilor nucleici care asigură mijloace, cel puțin teoretic, pentru decelarea unui singur microorganism dintr-o probă clinică reprezintă o alternativă pentru cultivarea și identificarea microorganismelor. Pe lângă faptul că asigură rezultate mult mai rapide, aceste metode noi sunt mult mai specifice decât cele clasice bazate pe caracteristicile de creștere și teste biochimice.

Cercetarea din domeniul biologiei moleculare a furnizat de asemenea gene clonate care pot fi utilizate la producerea de antigene pentru testele serologice și pentru producția de anticorpi monoclonali.

Prima metodă de amplificare a fost *reacția lanțurilor de polimerază* (PCR - Polymerase Chain Reaction), aceasta fiind metoda utilizată cu predilecție de către cercetători. Pentru decelarea micobacteriilor au fost adaptate și alte metode de amplificare, incluzând amplificarea bazată pe transcripție, amplificarea prin înlocuire catenară și reacția de amplificare cu ligază.<sup>281</sup>

*Reacția lanțurilor de polimerază – polimorfismul conformației lanțului monocatenar* (PCR-SSCP – Polymerase Chain Reaction – Single Strand Conformation Polymorphism) constituie o metodă genică directă de determinare a chimiorezistențelor, deplasând aprecierea sensibilității tulpinii la nivelul genotipului, mai curând decât al fenotipului. Totodată, detecția rezistențelor se face rapid, prin ocolirea procedurilor consumatoare de timp ale culturilor.

*Spoligotyping.* Metoda utilizează prezența unui locus cromozomial, conținând un număr mare de secvențe (Direct Repeat Sequences), de 36 perechi de baze, invariabil și exclusiv prezente în tulpinile complexului *M. tuberculosis*. Metoda poate fi practică cu succes pe

produsele biologice, fără a mai aștepta dezvoltarea culturilor. Este rapidă, sensibilă și specifică, mai puțin laborioasă și mai ieftină ca RFLP, cu aceeași utilitate în cercetarea epidemiologică și în identificarea indirectă a chimiorezistențelor.<sup>203</sup>

*Amprente genetice ADN. Metodele de "fingerprinting" (amprentare)*<sup>199, 242, 282</sup>

Metodele bazate pe amprente genetice ADN ("fingerprinting") au furnizat markeri înalt specifici pentru tipizarea izolatelor. Fingerprinting-ul s-a dovedit valoros pentru depistarea răspândirii tulpinilor multidrogezistente. În focarele de MDR-TB, profilurile rezistenței la medicamente au indicat o legătură epidemiologică între tulpinile din focar, iar fingerprinting-ul a furnizat dovada finală. Metoda amprente este chiar mai valoroasă în sprijinirea investigațiilor referitoare la izolatele sensibile la medicamente, reprezentând singura dovadă de laborator cu privire la înrudirea între tulpini.

*Metodele genetice comerciale* reduc timpul de confirmare a TB sau a TB MDR la 24-48 de ore. Au fost aprobate de OMS în 2008 pentru detecția MDR la cazurile pozitive la examenul microscopic sau doar la cultură. Ele nu înlocuiesc metodele actuale standardizate pentru detectarea complexului *M. tuberculosis* și a profilului de rezistență.

*Testele de biologie moleculară (genetice)*

*A. Metodele de Hibridizare Liniară* (LPA=Line Probe Assay) se bazează pe folosirea reacției de polimerizare în lanț pentru amplificarea anumitor regiuni din genomul micobacterian, continuând cu revers-hibridizare pentru identificarea secvențelor specifice probei. În 2008 OMS a aprobat și recomandat ca ele să fie aplicate direct la toate sputele pozitive la examenul microscopic pentru a detecta rapid rezistența la RMP și deci a TB-MDR.

*a. Testul GenoType MTBDRplus* este îmbunătățit și poate detecta rezistența la RMP și la INH). Timpul mediu pentru test este de 2 zile atunci când se aplică direct sputei.

*b. Testul INNO-LiPA Rif TB* poate detecta simultan complexul *M. tuberculosis* și mutațiile în gena *rpoB*, deci rezistența la RMP.

*B. GeneXpert MTB/RIF* este un sistem închis, complet automatizat pentru detectarea și identificarea simultană a Complexul *M. Tuberculosis* și a rezistenței la RMP prin tehnologia reacției de polimerizare în lanț în timp real (Real Time PCR = RT PCR). Pentru detecție se pot utiliza diferite specimene biologice, precum aspirat bronșic, țesut, spută, urină, cu generarea rezultatului în mai puțin de 2 ore.



### ***III. 2. Tratamentul chimiorezistentei***

Clasic, medicamentele antituberculoase au fost împărțite în două categorii, de linia I (utilizate în tratamentul standard) și linia a II-a (asociate în schemele individualizate), grupate relevant pentru alcătuirea schemelor terapeutice (tabelul 1).

Tabelul 1. Modul actual de grupare a medicamentelor antituberculoase

<b>Grup</b>	<b>Medicamente antituberculoase</b>
Grupul 1 Medicamente de linia întâi	Isoniazidă (HIM, H) Rifampicină (RMP, R) Pirazinamidă (PZM, Z) Etambutol (EMB, E) Streptomică (SM, S)
Grupul 2 Medicamente injectabile	Streptomicină (SM,S) Kanamicină (KM, K) Amikacină (AK) Capreomicină (CM)
Grupul 3 Fluorochinolonele	Ofloxacină (OFX) Levofloxacină (LFX) Moxifloxacină (MFX) Gatifloxacina
Grupul 4 Bacteriostaticele orale de linia a doua	Etionamida / Protionamida (E/PTM) Cicloserina / Terizidona (CS/TRD) Acid para-aminosalicilic (PAS)
Grupul 5 Medicamente nerecomandate de OMS pentru utilizarea de rutină	Clofazimină (CFM) Linezolid (LZD) Amoxicilină / Clavulanat (AMX/CLV) Tiacetazonă (THZ) Claritromicina (CLR) Imipenem / Cilastatin (IPM / CLN) Isoniazidă – doze mari (HIN)

*Sursa: Ghidul de Management al cazurilor de TB DR, 2013*

Formularea diferitelor variante terapeutice individualizate este expusă schematizat în Ghidul de Management al cazurilor de TB-DR prin specificarea unor *pași* ce trebuie parcurși (tabelul 2).

Tabelul 2. Formularea schemei terapeutice individualizate

<b>PASUL 1</b>	GRUPUL 1 LINIA 1	Utilizează un medicament de linia I: Pirazinamidă Etambutol
<b>PASUL 2</b>	GRUPUL 2 INJECTABILE	Pacienții cu MDR au rezistență mare la Steptomycină Utilizează în funcție de ABG și istoric: Kanamicină Amikacină Capreomicină
<b>PASUL 3</b>	GRUPUL 3 CHINOLONE	Nu se utilizează Ciprofloxacina Eficiența în ordine crescătoare este Ofloxacină< Levofloxacina<Moxifloxacina Utilizează în funcție de ABG și istoric: Ofloxacină Levofloxacină Moxifloxacină
<b>PASUL 4</b>	GRUPUL 4 BACTERIOSTATICE LINIA II	Utilizează bacteriostaticele de grup 4 pentru completarea minimului terapeutic: Etionamidă/Protionamidă Cycloserină/Terizidonă PAS
<b>PASUL 5</b>	GRUPUL 5 NERECOMANDATE DE RUTINĂ	Utilizează medicamente din grupul 5 dacă nu ai în schemă minimul de patru tuberculostatice active de grup 1-4: Clofazimină Linezolid Amoxicilină/Clavulanat Tioacetazonă Imipenem/Cilastatină Claritromicină Isoniazidă (doze mari)

Sursa: Ghidul de Management al cazurilor de TB DR, 2013

*Reguli* care se impun în alcătuirea schemei de tratament al pacienților cu TB-MDR:

1. trebuie utilizată o fluorochinolonă;
2. trebuie utilizată mai curând o fluorochinolonă de ultimă generație;
3. trebuie utilizată etionamida sau protionamida;
4. în faza intensivă vor fi utilizate patru medicamente de linia a II-a probabil eficiente (inclusiv un agent parenteral), ca și pirazinamida;

5. regimul trebuie să includă cel puțin pirazinamidă, o fluorochinolonă, un agent parenteral, etionamidă (sau protionamidă) și cicloserină (sau PAS – acid paraaminosalicilic, dacă cicloserina nu poate fi utilizată).

În cazul pacienților cu TB XDR se utilizează aceleași principii de structurare a regimului terapeutic utilizând ABG (obligatorie pentru chinolonă și aminoglicozid), pentru alegerea drogurilor la care se păstrează sensibilitatea.

*În tratamentul TB-XDR se recomandă:*

- utilizarea oricărui medicament de Grup 1 încă eficient;
- utilizarea injectabilului la care tulpina este sensibilă și luarea în considerare a prelungirii duratei de administrare;
- utilizarea unei fluorochinolone de ultimă generație (levofloxacină, moxifloxacină);
- utilizarea tuturor medicamentelor de Grup 4 încă eficiente, sau care nu au fost folosite anterior;
- utilizarea unuia sau a mai multor medicamente de Grup 5;
- analiza utilității intervenției chirurgicale în forma localizată a TB MDR/XDR.

Referitor la durata tratamentului pacienților cu TB-MDR, același Ghid recomandă:

1. durata fazei intensive (definite de administrarea injectabilului) de cel puțin 8 luni;
2. durata totală a tratamentului de cel puțin 20 luni în cazul pacienților fără tratamente individualizate anterior.

## PARTEA SPECIALĂ

### **I. Motivația alegerii temei**

Tuberculoza a fost și este încă o boală larg răspândită pe întreaga suprafață a globului. Studiile arheologice și mărturiile istorice sugerează faptul că, inițial sporadic, apoi epidemic și în final endemic, tuberculoza afectează specia umană de cel puțin 6000 de ani. În trecut, datorită extensiei sale în masa populației și caracterului sau practic incurabil, tuberculoza a fost considerată secole de-a rândul drept un redutabil pericol social pentru care nu existau remedii eficiente. TB reprezintă o amenințare perpetuă în întreaga lume, materializată frecvent prin eclatări epidemice dramatice, ca de exemplu explozia TB în unele țări din Africa și Asia, în

asociere cu epidemiile actuale de infecții cu HIV, al căror caracter pandemic a determinat metamorfozarea caracterului endemic al TB într-unul epidemic.

Tuberculoza rămâne, și în secolul al XXI-lea, una din cele mai redutabile boli, cu multiple implicații medicale și sociale. Răspândită pe întreg globul, ea are o incidență diferită, de la 10-12 cazuri până la 400-600 cazuri la 100 000 de locuitori. La aceasta se adaugă creșterea alarmantă a multidrorezistenței primare și dobândite. Odată cu apariția și dezvoltarea pandemiei HIV/SIDA, infecția și boala tuberculoasă au căpătat noi dimensiuni atât în ceea ce privește incidența cât și modalitățile de manifestare clinică și de evoluție.

În ultimii ani, incidența TB a fost într-o continuă regresie, dar resursele umane, materiale și financiare alocate acestei importante probleme de sănătate publică sunt limitate, fapt care impune dirijarea lor mai ales către grupurile de populație în care se înregistrează cea mai mare incidență a TB, grupurile cu risc crescut sau vulnerabile.

Evoluția endemiei prin TB în sectorul 5 al Capitalei înregistrează în momentul de față un trend documentat ca fiind descendent, chiar dacă este lent, care impune o evaluare a situației actuale din punct de vedere clinic și epidemiologic într-un teritoriu cu particularități etnice, sociale și economice.

## **II. Scopul și obiectivele lucrării**

### ***II.1. Scopul studiului***

Luând în considerație valorile crescute ale indicatorilor epidemiometrici ai endemiei tuberculoase la nivelul Sectorului 5 al Municipiului București, mi-am propus să analizez formele clinice ale cazurilor de TB la depistare, evoluția lor sub tratament, precum și a cauzelor care au generat apariția acestor forme.

Analizând evoluția indicatorilor epidemiometrici de impact am încercat să identific dacă factorii incriminați în menținerea acestora la valori crescute se regăsesc și la nivelul sectorului 5 al Capitalei în condiții nefavorabile întreținute de endemia HIV și creșterea numărului de cazuri cu chimiorezistență.

### ***II.2. Obiectivele studiului***

Mi-am propus să studiez :

- factorii care întrețin valorile crescute ale principalilor indicatori epidemiometrici ai endemiei TB, înțelegând prin aceasta modul de transmitere, factorii favorizanți ai acesteia, impactul

eventualelor intervenții efectuate de-a lungul timpului de către factorii statali de decizie a politicii sanitare asupra ameliorării condițiilor de sănătate;

- implicarea organizațiilor nonguvernamentale (în măsura în care ele au intervenit ) și suportul moral și financiar al acestora acordat persoanelor defavorizate, cu referire specială la zonele care constituie obiectul discuțiilor la diferite niveluri de reprezentare politică și socială.
- situația rețelei de învățământ, modul în care a evoluat rețeaua sanitară și în primul rând cea de medicină primară în monitorizarea stării de sănătate a populației din teritoriu;
- dacă a existat o frecvență mai mare a formelor grave de TB la depistare indiferent de vârstă și dacă au existat microepidemii;
- existența unei legături între condițiile de mai sus și producerea evenimentelor epidemiologice;
- dacă a existat o comunicare corespunzătoare în ceea ce privește boala tuberculoasă și modul în care dispensarul de pneumoftiziologie a fost solicitat și a răspuns la problemele specifice activității sale;
- evidențierea grupurilor populaționale vulnerabile din sectorul 5;
- evaluarea impactului existenței grupurilor populaționale vulnerabile asupra indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei în acest sector;
- încadrarea informațiilor obținute în tendințele actuale ale indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei în București și în România;
- analiza impactului patologiei asociate asupra formelor de tuberculoză;
- evaluarea rezultatului tratamentelor antituberculoase în funcție de distribuția pe cartiere.

### **III. Material și metodă. Protocoale de lucru**

Abordarea aspectelor epidemiologice, clinice și terapeutice legate de TB constituie obiectul preocupării constante, coerente și competente a tuturor factorilor responsabili de cotracararea acestui flagel, la nivel național, regional sau planetar, dar minusurile înregistrate reiterant în eficientizarea luptei antituberculoase demonstrează necesitatea utilizării unor noi concepte și metode specifice.

În studiul pe care mi l-am propus, având ca temă “Aspecte clinico - epidemiologice ale evoluției endemiei prin tuberculoză la nivelul sectorului 5 al Municipiului București în perioada anilor 2007-2011”, am urmărit ca acesta să respecte principiul de a fi etic, pertinent, realizabil și nou. Astfel, includerea pacienților în lot s-a făcut conform eticii profesionale, încât fiecare dintre ei să beneficieze de toate investigațiile și de tratamentul medicamentos necesar, cu păstrarea

principiului respectării persoanei și al confidențialității. Am dorit ca datele obținute să permită o mai bună cunoaștere a bolii, a fenomenului evolutiv tuberculos în general, să conțină elemente pregnante de noutate, dezavuând posibilitatea alinierii la alte eventuale studii, deja realizate. Evaluarea abilității de a finaliza studiul a luat în considerare toate elementele propuse analizei.

Studiile care compun lucrarea au la bază analiza comparativă a nivelului endemiei TB, asocierea ei cu valorile în creștere ale infecției HIV/SIDA, nivelul chimiorezistenței *Mycobacterium tuberculosis* la antibioticele antituberculoase pentru cazurile cu chimiorezistență din sectorul 5 al Capitalei, precum și evaluarea rezultatului tratamentului aplicat cazurilor înregistrate.

Au fost fi utilizate:

- registrul de evidență TB în format electronic și cel tipărit;
- documentele medicale de referință ale fiecărui bolnav (fișa de consultație bolnav, buletine medicale, analize biochimice de laborator, diferite corespondențe cu alte eșaloane medicale, anuare statistice ale României);
- informații demografice și de alt ordin statistic existente la nivelul Dispensarului PNF, al Primăriilor locale și al Municipiului București;
- baza electronică de date a Programului Național de Control al Tuberculozei din România;
- Centrul de documentare statistică al Ministerului Sănătății.

Tipul de studiu folosit pentru realizarea lucrării este cel epidemiologic observațional analitic de tip descriptiv-retrospectiv, utilizabil în cazul bolilor cronice, prin care se măsoară simultan factorul sau variabila de expunere și existența anumitei afecțiuni, la nivelul unui eșantion din populație.

Cercetarea a urmărit în mod cronologic anii luați în studiu fiind urmată de crearea unui program în care au fost introduse datele cercetării pe bolnavi și pe criteriile urmărite. Aceasta a dat posibilitatea prelucrării statistice care, în final, prin semnificațiile dobândite să ne permită redirecționarea unor intervenții specifice PNPSCT.

Anual, am procedat la evaluarea stadiului de realizare a cercetării. Aceasta nu a comportat alocarea de fonduri pentru realizarea ei, materialele de birotică sau de transport în circuitul bolnavilor fiind obținute fie prin valorificarea sistemului informațional obligatoriu existent al PNPSCT, fie cu mijloace personale.

## IV. Rezultate

### *IV.1. Analiza generală a lotului studiat*

Studiul s-a realizat la nivelul sectorului 5 al Capitalei pe un număr de 1427 de pacienți (adulți și copii) înregistrați în perioada 2007 – 2011. Din totalul cazurilor de TB, 908 au fost de *sex masculin* (63,6 %) și 519 de *sex feminin* (36,4 %), cu un raport pe sexe de 1,75/1.

Analiza pe *medii de rezidență* a relevat ponderea net mai mare a cazurilor din mediul urban (93,3 %) față de cele din mediul rural (6,7 %), proporția bărbaților din urban fiind în mod evident dominantă, în condițiile structurii lotului.

Analiza lotului în funcție de *nivelul socio-economic*, oferă una dintre cele mai mari discrepanțe între zonele sărace și cele bogate. Este sectorul contrastelor majore în care valorile incidenței TB au variat de la 360,29‰ de locuitori în zonele defavorizate la 20,4‰ în zonele cu nivel economic ridicat.

Repartiția cazurilor pe *grupe de vârstă și sex* indică faptul că cei mai mulți bolnavi de TB, pentru ambele sexe, s-au înregistrat la grupa de vârstă 41-50 de ani, cuprinzând 313 cazuri (22% din total).

În funcție de *ocupația* pacienților, ponderea cea mai mare o au pacienții cu ocupații diverse (61%), valoare de două ori mai mare față de cei fără ocupație (32%).

Asigurații au avut reprezentarea numerică dominantă (976 de cazuri - 68,4%) comparativ cu neasigurații (443 de cazuri - 31,6%).

După criteriul de *localizare a TB*, 1196 cazuri au fost pulmonare (84%), față de 231 cazuri extrapulmonare (16%), existând un raport de 5,25/1 în favoarea localizării pulmonare.

Analiza *istoricului terapeutic* al pacienților a arătat că cele mai frecvente categorii au fost cazurile noi – 1053, recidivele – 247 și abandonurile – 64 de pacienți, urmate (cu o reprezentativitate mult mai redusă) de eșecuri – 23, cronici – 22 și transferuri – 18 pacienți.

Criteriul de *localizare principală* a TB delimitează pacienții din lotul studiat astfel:

- TB infiltrativ nodulară 533 de cazuri (37,35%),
- TB unicavitară 410 cazuri (28,73%),
- lobita tuberculoasă 140 de cazuri (9,81%),
- pleurezia TB 109 cazuri (7,63%),
- TB policavitară extinsă 56 de cazuri (3,92%),
- TB cazeoasă extinsă 49 de cazuri (3,43%),

- cele mai puțin frecvente diagnostice au fost „alte poliserozite“ și „TB a parenchimului pulmonar fără alte detalii“, fiecare cu câte 1 caz (0,07%).

*Formele extinse, grave*, de TB pulmonară (cavitare, policavitare, cazeoase, cazeoase extensive, miliare) au constituit un procent de 47,43% din total.

Alte localizări extrapulmonare la nivelul altor sisteme și organe: TB osoasă, genitală, digestivă, renală, cutanată, TB a sistemului nervos central, adenopatii extra- și intratoracice, pericardită și pleuropericardită, au reprezentat 0,07% din cazuri.

Pacienții care au prezentat *localizări secundare ale TB* au fost în număr de 109, reprezentând 7,64% din totalul cazurilor. Pleureziile au fost într-un procent de 52%, corespunzător la 57 de cazuri.

Un număr de 233 de cazuri de TB (16,3% din totalul general) au avut *boli asociate*, din care 50,6% au fost afecțiuni hepatice și diabet zaharat (118 cazuri, cumulativ). Din totalitatea pacienților cu TB, 16,33% aveau asociată o altă afecțiune importantă și 7,64% prezentau o a doua localizare bacilară.

*Evaluarea rezultatelor la tratament pentru întregul lot* aflat în studiu arată faptul că proporția pacienților vindecați și a celor cu tratament complet reprezintă 84,23%.

Au fost evaluați ca eșec 29 de pacienți (2%), 106 pacienți (7,43%) reprezintă „abandon“; 43 de pacienți (3,0%) au fost infirmați la evaluarea de etapă și au fost excluși din lot la evaluarea finală; 34 de pacienți (2,38%) și-au schimbat adresa după înregistrare până la momentul evaluării și din aceștia 11 pacienți au fost evaluați ca „pierdut“ după 2 luni de la operarea transferului; 34 de pacienți au decedat (2,38%) – figura 1.

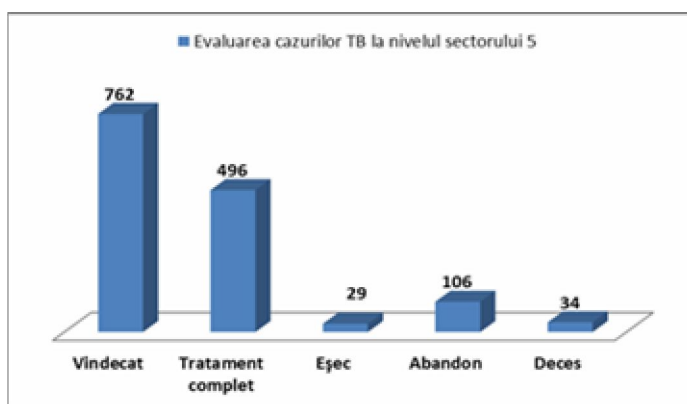


Figura 1. Evaluarea rezultatelor la tratament pentru întregul lot

Pentru perioada 2007 - 2011, într-o primă analiză am urmărit *identificarea baciliferilor și calculul ratei de conversie a sputei* la 2 luni de la începerea tratamentului.



Din cei 1427 de pacienți înregistrați în perioada menționată, 876 de cazuri (61,38%) au avut examenul microscopic și cultura pentru BK pozitive la începerea tratamentului, 320 de cazuri (22,42%) au avut examenul microscopic și cultura pentru BK negative, iar din diferența de 231 de cazuri (reprezentând formele extrarapiratorii de TB) un număr de 42 au fost confirmate histopatologic.

Din cei 876 de pacienți cu examenul microscopic și cultura pentru BK pozitive la începerea tratamentului, 171 de cazuri (19,52%) erau *forme uni- și policavitare* (140 de cazuri unicavitare, 31 de cazuri policavitare).

Pacienții policavitari s-au încadrat în *scorul lezional 2* (forme moderat avansate) și în scorul 3 (forme foarte avansate – 38,8%), cu un *scor cavitat* de la 1 la 3.

Analiza *cazurilor cavitare* înregistrate cu *microscopie pozitivă* la inițierea tratamentului evidențiază următoarele:

- 134 de pacienți erau de sex masculin (78, 36%) și 37 de sex feminin (21,64%);
- 163 de cazuri erau din mediul urban (95,32%), iar 8 din rural (4,68%);
- 79 de pacienți erau asigurați (46,20%), iar 92 neasigurați (53,80%);
- din 171 pacienți cavitari, 121 erau înregistrați „caz nou“ (70,76%) și 50 de pacienți ca „retratament“ ( 29,24%);
- 63 de pacienți prezentau comorbidități (36,84% din totalul cazurilor cavitare cu examenul microscopic pozitiv inițial), predominând afectarea hepatică;
- 147 de pacienți (85,96%) au urmat regimul terapeutic standard și 24 dintre ei (14,04%) regimul individualizat.

Din cei 876 de pacienți cu examenul microscopic și cultura pentru BK pozitive inițial, la 2 luni de la începerea tratamentului 92 de cazuri (10,5%), care includ 41 de cavitari, au rămas cu examen microscopic pozitiv.

Din întregul lot de pacienți înregistrați cu TB, 31 de cazuri confirmate cu TB policavitare aparțineau grupului de pacienți cu forme extinse, lot care cuprinde 56 de cazuri. Ele au fost înregistrate cazuri noi, după momentul depistării dar, cu certitudine, ele erau forme tardiv diagnosticate, cu un grad marcat de imunosupresie, ce a favorizat extinderea rapidă a leziunilor. Înregistrarea a fost de „caz nou“ conform definițiilor de caz, iar schemele aplicate au fost conform ghidurilor terapeutice valabile la data analizei.

După internarea în unitățile medicale unde s-a făcut izolarea, s-a instituit tratament antituberculos standard R1 (HRZE). Media perioadei de spitalizare a fost de 33 zile și, chiar dacă pacienții au rămas pozitivi bacteriologic, s-a făcut externarea cazului în conformitate cu legislația

în vigoare a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Pacienții ajunși în ambulator au continuat schema terapeutică standard corespunzătoare regimului instituit în spital.

Întrucât pe perioada urmăririi cazurilor 4 bolnavi care prezentau la depistare forme policavitare extinse bilateral au rămas pozitivi bacteriologic, la 4 luni de la instituirea chimioterapiei antituberculoase am luat decizia ca celelalte cazuri cu aceleași caracteristici ca ale lotului menționat să utilizeze streptomina ca al patrulea drog antituberculos, după confirmarea bacteriologică. La 10 dintre cazurile urmărite s-a administrat tratamentul standard având ca al patrulea drog etambutolul, iar pentru celelalte 21 de cazuri s-a decis înlocuirea acestuia cu streptomina.

La monitorizarea bacteriologică de la 2 luni, 9 din cei 10 pacienți care au avut etambutol în tratament au rămas pozitivi bacteriologic, iar la 4 luni de la începerea tratamentului încă aveau cultura pozitivă. Ei au fost evaluați „eșec” al tratamentului și s-a început o nouă schema terapeutică în care al cincilea drog introdus a fost streptomina. La evaluarea finală a rezultatului tratamentului, toate cele 9 eșecuri au fost apreciate ca „vindecate”. Din cei 21 de pacienți pentru care s-a folosit ca al patrulea drog streptomina, la 2 luni de la începerea tratamentului doar 1 caz mai prezenta examen bacteriologic pozitiv în microscopie și cultură. Antibiograma efectuată din sputa de la inițierea schemei terapeutice a confirmat prezența chimiorezistenței primare la izoniazidă și rifampicină, cazul fiind înregistrat ca MDR și trecut pe regim individualizat.

Durata tratamentului a fost prelungită pentru toate cele 31 de cazuri analizate peste 6 luni. Cel mai scurt regim terapeutic a fost de 8 luni pentru 2 dintre cazuri, celelalte având durata de 12 luni. Faza intensivă a tratamentului a fost și ea prelungită la 4 luni, cu administrare zilnică.

Toate cele 20 de cazuri care s-au negativat bacteriologic după 2 luni de tratament, având streptomina ca al patrulea drog antituberculos la inițierea terapiei, la evaluarea de la încheierea tratamentului au fost evaluate ca vindecate.

*Rata de conversie a sputei*, indicator fidel al debacilizării și al reducerii riscului de răspândire a TB, a fost de 89,49% la 2 luni de la începerea tratamentului cazurilor noi cu localizare pulmonară. Pacienții rămași cu BK prezent la 2 luni de la începerea tratamentului au fost în procent de 10,51%.

#### ***IV.2. Analiza cazurilor de TB la copii***

În perioada analizată au fost notificate în sectorul 5 al Municipiului București 57 de cazuri de TB la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-14 ani, ceea ce reprezintă 1,26% din totalul de 4494 de cazuri înregistrate la copii pe plan național, în același interval de timp.

Din totalul cazurilor la copii, un procent de 10,52% au prezentat *forme grave* de TB (meningită TB – 5 cazuri, miliară TB – 1 caz).

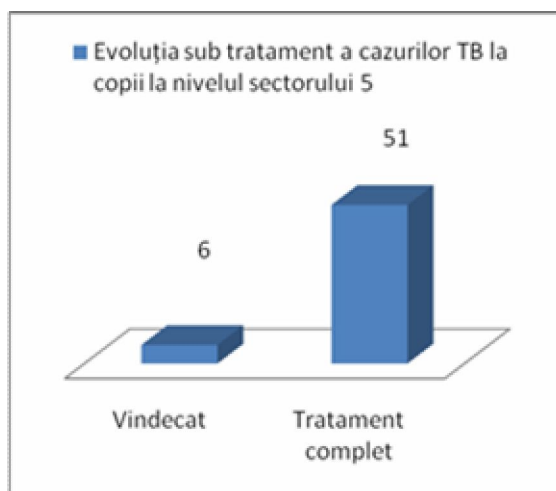


Figura 2. Evaluarea sub tratament a cazurilor la copii

Ancheta epidemiologică efectuată la fiecare caz de îmbolnăvire la copil a evidențiat faptul că 10 cazuri (17,54%) proveneau din *focar de TB*.

Referitor la *evaluarea rezultatelor sub tratament* a cazurilor de TB la copii, 51 dintre ei au fost încadrați în categoria „tratament complet“ (89,5%) și restul de 6 (10,5%) în categoria „vindecat“. Nu au existat cazuri de eșec, abandon sau deces (figura 2).

### ***IV.3. Analiza cazurilor de coinfecție HIV-TB***

Din întregul lot, 37 de pacienți au fost înregistrați cu diagnosticul de *coinfecție HIV/TB*.

Analiza lotului după *criteriul vârstei* a evidențiat faptul că cele mai multe cazuri de tuberculoză boală (TB activă) la infecția HIV s-au înregistrat la grupa de 31 - 40 ani, reprezentând 46% din cazuri.

*Repartiția pe sexe* evidențiază predominanța bărbaților (62,16%). Cele mai numeroase cazuri au fost consemnate, pentru ambele sexe, la grupa de vârstă 31-40 ani (9 bărbați, 8 femei). Structura lotului de bolnavi în funcție de *zona de reședință* este următoarea:

- zone defavorizate socio-economic: 72,97% (27 cazuri);
- zone cu venit mediu : 21,62% (8 cazuri );
- zone cu venit peste medie: 5,41% (2 cazuri).

Structura lotului în funcție de *statutul de asigurat* este următoarea: 56,75% asigurați (20 cazuri) și 43,25% neasigurați (17 cazuri).

Încadrarea cazurilor la luarea în evidență a fost dominată de cazurile noi de tuberculoză, care au reprezentat 91,89% (34 de cazuri).

Structura lotului în funcție de localizarea bolii tuberculoase este următoarea:

- localizare pulmonară: 29 cazuri (78,37 %);
- localizare extrapulmonară: 8 cazuri (21,62%).

Analiza după criteriul diagnosticului TB pentru localizarea principală delimitează pacienții din lotul de coinfecție HIV – TB studiat astfel: TB cavitară, TB cazeos – ulcerată și TB miliară câte 6 cazuri, TB infiltrativă – 5 cazuri, TB formă bronhopneumonică – 4 cazuri și TB bronșică – 2 cazuri. Prezența formelor extrapulmonare de localizare a TB la cazurile de coinfecție HIV/TB este dată de TB ganglionară, pleurezia TB, meningita TB, peritonita TB și TB urogenitală. În 19 cazuri (51,35%) examenul bacteriologic a fost pozitiv (la examenul microscopic și cultură).

S-a instituit tratament antituberculos pentru toate cele 37 de cazuri de coinfecție HIV-TB, în medie tratamentul fiind administrat între 9 – 12 luni, cu excepția unui caz la care durata a fost de numai 6 luni. Un număr de 29 regimuri de tratament au fost standard (prevăzute de PNPSCT), iar în 8 cazuri regimurile au fost individualizate. Numai 2 cazuri au primit tratament intermitent (3/7) în faza de consolidare.

Nu s-au semnalat reacții adverse majore care să necesite întreruperea medicației.

Toate cazurile cu coinfecție HIV/TB au fost internate pe secții de boli infecțioase unde s-a stabilit statusul HIV, inclusiv terapia antiretrovirală; după un consult interdisciplinar, pneumologul teritorial a instituit tratamentul antituberculos.

În ceea ce privește evoluția sub tratament a cazurilor de coinfecție HIV/TB, o proporție de 64,86% au constituit succes terapeutic (13 cazuri vindecate și 11 tratamente complete), din celelalte categorii de evaluare reținându-se numărul de 2 eșecuri, 2 abandonuri și 9 decese - figura 3.

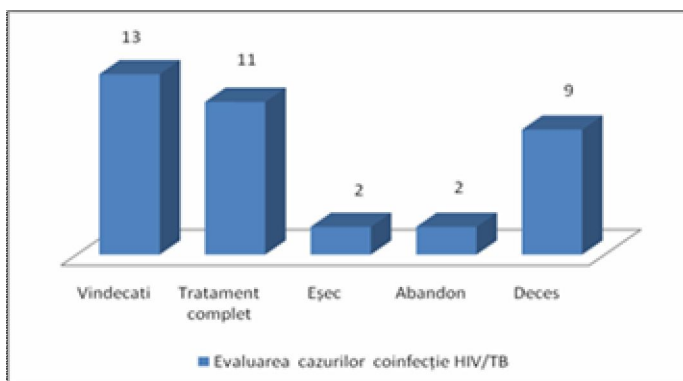


Figura 3. Rezultatele tratamentului (categorii de evaluare) - coinfecția HIV/TB

#### ***IV.4. Analiza cazurilor de MDR - TB***

Din numărul total al cazurilor de TB înregistrate în perioada analizată, 36 de pacienți (2,5%) au prezentat *multidrogezistență*.

Toate cazurile cu MDR au fost confirmate bacteriologic, iar antibiograma a fost validată într-un Laborator Național de Referință.

După *tipul clinic de chimiorezistență*, 6 au fost cu MDR primară și 30 cu MDR dobândită.

Ancheta epidemiologică a evidențiat faptul că 7 pacienți proveneau din familii în care s-au mai înregistrat alte cazuri de TB-MDR, *sursa de infecție* fiind astfel identificată.

*Vârsta* la care s-au înregistrat aceste cazuri a variat de la 20 la 66 de ani, distribuția pe grupe de vârstă (exceptând grupa 61-70 ani) fiind aproape egală.

Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la *sexul masculin* (27 versus 9).

După *mediul de rezidență*, 97% din cazuri sunt din mediul urban și 3% din mediul rural. *Categoria socială* de asigurat a reprezentat 67% din cazuri, fiind dominantă comparativ cu aceea de neasigurat (33%). Proporția *comorbidităților* a fost de 13,9% (5 pacienți).

*Schemele terapeutice* au fost corecte în conformitate cu ghidurile OMS la 33,3% din cazuri. Numai 27,7% din cazurile cu MDR au avut aminoglicozid injectabil în faza intensivă.

Durata de tratament cu aminoglicozidul injectabil a variat astfel:

- pentru 6 pacienți tratați cu kanamicină – 4 pacienți timp de 6 luni și 2 pacienți timp de 10 luni;
- pentru 2 pacienți tratați cu amikacină – 1 pacient timp de 6 luni și 1 pacient timp de 10 luni;
- pentru 2 pacienți tratați cu capreomicină – 1 pacient timp de 1 lună și 1 pacient timp de 9 luni;
- pentru 2 pacienți tratați cu streptomycină – 1 pacient timp de 11 luni și 1 pacient timp de 24 de luni (conform Ghidului de Management al cazurilor de MDR-TB streptomicina era acceptată ca aminoglicozid cu administrare parenterală).

Chinolonele au fost utilizate în tratamentul MDR la 31 de cazuri pe întreaga perioadă, în administrare zilnică, cea mai folosită fiind ofloxacina (18 cazuri), urmată de ciprofloxacina (13 cazuri), chiar dacă ghidurile terapeutice valabile recomandau excluderea ciprofloxacinei din formulele terapeutice.

Au fost testați pentru depistarea coinfecției HIV un număr de 21 de pacienți, din care doi au fost descoperiți ca având coinfecție HIV/MDR-TB; 15 pacienți nu au fost testați.

Au fost monitorizate bacteriologic prin examene microscopic lunar și cultură efectuate la interval de 3 luni 80% din cazuri.

La urmărirea evoluției sub tratament, 11 pacienți au fost evaluați „vindecați“, un număr de 13 ca eșec terapeutic, 7 pacienți au constituit „abandon“ și 5 pacienți au decedat (figura 4).

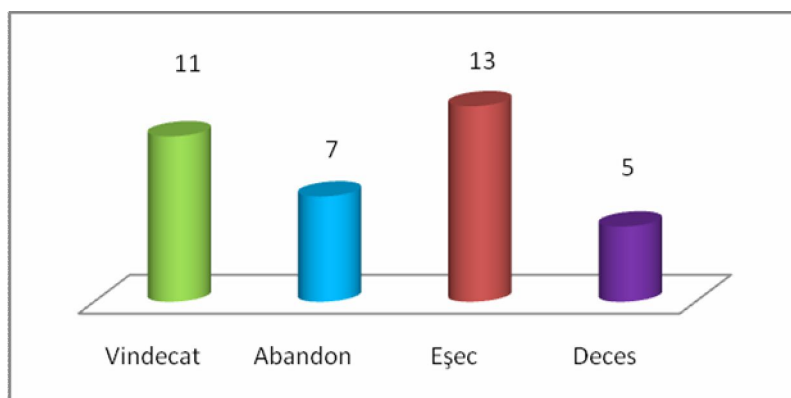


Figura 4. Evaluarea cazurilor de MDR-TB după evoluția sub tratament

Eșecul terapeutic a reprezentat 36,1% din lotul cu MDR - TB.

Pentru cei 13 pacienți declarați „eșec“ al tratamentului s-a repetat ABG seria extinsă, identificându-se același tip de chimiorezistență cu cel constatat la inițierea tratamentului individualizat. S-a inițiat o nouă schemă terapeutică, dar menținerea pozitivității sputei în culturi a determinat încadrarea ca și „cronic“, fără resurse terapeutice, motiv pentru care s-a instituit un regim compasional. La evaluarea finală de la 18 luni, pacienții prezentau leziuni extinse cu un grad avansat de distrucție a parenchimului pulmonar și amputare funcțională respiratorie marcată.

#### ***IV.5. Analiza indicatorului de mortalitate***

Pentru cele 34 de decese înregistrate, analiza criteriilor de vârstă și sex a evidențiat predominanța la vârstele de peste 60 ani (35,3%), la sexul masculin (76,5%).

După zona de reședință, 58,8% din cazuri locuiau în zonă cu nivel economic mediu, iar 41,2% proveneau din zonă defavorizată.

Statutul de asigurat diferențiază cazurile astfel: 27 de pacienți erau asigurați (79,4%), iar 7 erau neasigurați (20,6%).

Referitor la încadrarea cazului la luarea în evidență, 20 (58,8%) erau cazuri noi, iar 14 (41,2%) au fost recidive și reluări de tratamente. Localizările TB au fost în proporție de 94,1% pulmonare (32 de cazuri) și 5,9% extrapulmonare (2 cazuri).

*Confirmarea bacteriologică* s-a realizat în proporție de 100 %, toate cazurile înregistrate ca deces fiind confirmate prin examen bacteriologic bK, 32 de cazuri prin examen microscopic și cultură, iar 2 cazuri prin examen histopatologic.

*Asocierea comorbidităților* a fost prezentă la 27 de cazuri (79,4%); 9 cazuri de HIV/SIDA (26,4%), 6 cazuri de ciroză hepatică (17,6%), 6 cazuri de neoplasme (17,6%), 4 cazuri de diabet zaharat (11,8%) și 2 de toxicomanie (5,9%).

În ceea ce privește *regimul terapeutic*, 27 de pacienți au primit regimul standard, un număr de 7 au avut tratament individualizat; 13 cazuri au urmat tratament 1-3 luni, 5 cazuri sub 8 luni, iar 16 cazuri mai mult de 8 luni. Toți pacienții se aflau în tratament la momentul decesului.

## **V. Concluzii**

Abordarea tuberculozei urmărind aspectele clinice, epidemiologice și terapeutice constituie obiectul preocupărilor constante, coerente și competente ale tuturor factorilor responsabili de contracararea acestui flagel la nivel național, regional sau planetar. Minusurile înregistrate legate de eficientizarea luptei antituberculoase demonstrează necesitatea utilizării unor noi concepte și metode de investigație specifice.

Prin lucrarea „Aspecte clinico-epidemiologice ale evoluției endemiei prin tuberculoză la nivelul Sectorului 5 al Municipiului București în perioada 2007-2011“, am căutat să stabilesc corelațiile existente între principalii factori care împiedică eliminarea TB și anume endemia HIV, fenomenul rezistenței micobacteriene la medicamentele antituberculoase, combinate cu aspectele socio-economice și evaluarea gradului de participare a fiecăruia din componentele menționate, așa cum se reflectă la nivelul acestui teritoriu.

Cercetarea a permis analiza parametrilor demografici, economici, sociali, a criteriilor bacteriologice și de testare a chimiosensibilității.

Teritoriu cu suprafață și densitate medie a locuitorilor, sectorul 5 al Municipiului București a înregistrat constant valori înalte ale incidenței TB, plasându-se pe primul loc între sectoarele Capitalei. În ultimii zece ani rata de scădere a TB a fost de 32,3%, valoarea medie anuală fiind superioară celei realizate pe țară.

Îmbolnăvirile au fost predominante în mediul urban, la bărbați, cu un raport pe sexe de 1,75/1, raport corespunzător de altfel riscului mai mare al infecției TB la bărbați.

Grupa de vârstă cea mai afectată a fost 41-60 de ani, reprezentând 59,1% din totalul îmbolnăvirilor. Deplasarea ponderii pacienților spre vârstele înaintate s-a produs în contextul epidemiologic al diminuării nivelului endemiei la nivel național.

În lotul analizat îmbolnăvirile au fost semnalate la asigurați în proporție de 68,4% comparativ cu 31,6% la neasigurați. Studiul a permis identificarea valorilor de incidență mai mari la lucrătorii pe cont propriu atât în sectorul agricol cât și nonagricol. Categoriile ocupaționale cele mai afectate au fost muncitorii din zona construcțiilor și cea industrială, cu expunere la noxe coniotice ce au acționat ca supresori imunitari în condițiile date.

Rata sărăciei este maximă în rândul tinerilor cu vârste cuprinse între 15 și 24 ani, noncompliance corelându-se cu riscul de abandon. Statusul marital indică faptul că divorțării sau persoanele singure, alături de condițiile materiale precare, au creat premisele evoluției nefavorabile ale maladiei în ambientul respectiv.

Analiza socio-economică a identificat un număr al îmbolnăvirilor de 16,7 ori mai mare în zonele defavorizate economic. Incidența din cartierele sărace este similară celei înregistrate în India, Pakistan, iar în zonele prospere financiar valoarea este comparabilă cu cea a statelor occidentale (Ungaria, Olanda, Anglia). Aserțiunea potrivit căreia pauperitatea reprezintă o vulnerabilitate majoră individuală sau colectivă pentru TB se verifică și pentru lotul analizat.

Îmbolnăvirile în rândul etniei rome, bine reprezentată în sectorul 5 așa cum a arătat și recensământul din anul 2011, 7800 de persoane declarându-și aceasta apartenență, au fost de 2,5 ori mai frecvente decât în populația generală. Cifra este asemănătoare cu valorile înregistrate la nivel național.

Caracteristica socială a sectorului este predominanța populației cu un marcat polimorfism: rată de fertilitate diminuată, populație angajată scăzută procentual, cu nivel de instruire în medie deficitar, rată de șomaj declarat redusă (0,54%) și nivel crescut al asistaților sociali. Aportul bugetar insuficient determină realizarea celor mai mici venituri față de celelalte sectoare. Cheltuielile pentru protecția socială reprezentată de ajutoarele sociale și indemnizația de șomaj sunt peste valoarea medie înregistrată la nivelul Capitalei. Cantinele sociale sunt în număr mai mare decât media înregistrată pe țară, iar populația pauperă apelează frecvent la aceste servicii.

Oferta de servicii de sănătate este medie dacă se ține cont de gradul de participare la asigurările de sănătate. Totuși, 31,6% din pacienți sunt neasigurați. Există un număr mare de consumatori de droguri injectabile, în special în zonele marginale ale cartierelor. Starea infracțională și rata de criminalitate existente nu trebuie nici ele neglijate.



Analiza lotului arată că au fost majoritare cazurile noi, confirmate în microscopie, demonstrând depistarea tardivă. Formele cazeos-cavitare (913 cazuri) au fost confirmate bacteriologic în procent de 63,98%. Localizarea pulmonară a fost predominantă comparativ cu cea extrapulmonară, a cărei confirmare histopatologică a fost de 18,2% (la nivel național – 15,6%).

Scorul lezional 3 întâlnit la 38,8% din formele cavitare și procentul mare al microscopiilor pozitive demonstrează ineficiența măsurilor de control al TB.

Numărul redus al confirmărilor în culturi și al antibiogramelor atestă o slabă calitate a diagnosticului bacteriologic.

Pentru cazurile de coinfecție HIV-TB, chiar dacă valorile obținute sunt inferioare celor de la nivel național (2,59% față de 2,9%), ele nu au relevanță statistică deoarece procentul testărilor în România este mult redus comparativ cu cel de 80% din țările dezvoltate.

Ponderele cazurilor de MDR-TB a fost sub valorile înregistrate la nivel național (2,52% față de 3,63%), preponderente fiind cazurile cu MDR-TB dobândită (87,37%) față de cea primară (16,63%). Luând în considerație faptul că doar 38% din culturile pozitive ale cazurilor noi și 64% din retratamente au avut o antibiogramă, valoarea pentru MDR-TB de 2,52% din totalul cazurilor de TB rămâne discutabilă și impune obligativitatea testării chimiosensibilității la toate culturile pozitive.

Evaluarea rezultatului tratamentelor prin analiza ratei de succes terapeutic pentru TB chimiosensibilă (așa cum este evidențiată în Baza Națională Statistică de Date din România din anul 2002 și până în 2013) a fost peste 85% , fiind superior celui de 67% înregistrat în Regiunea OMS-Europa.

Pentru lotul studiat, rata de succes terapeutic a avut o medie de 88,9%, iar valorile înregistrate pentru evoluțiile nefavorabile ale tratamentelor (eșec, abandon, deces) au fost inferioare celor naționale.

Adevărata provocare pentru Programul Național de Control al TB o reprezintă diagnosticul și tratamentul cazurilor cu TB-MDR care se realizează cu dificultate în lipsa investigațiilor pentru detecția rapidă a chimiorezistenței și a unei finanțări bugetare adecvate, ceea ce determină începerea tardivă a unui tratament eficient.

Absența unor medicamente antituberculoase de linia a II-a a determinat imposibilitatea aplicării unor scheme terapeutice eficiente. Pentru lotul studiat doar 30,8% dintre cazuri au avut schema terapeutică conform Ghidurilor OMS actualizate.

Rata de succes a cazurilor MDR tratate în România a fost printre cele mai scăzute la nivel mondial (cohorta 2008-19,6%, iar 2009-20,2%), cu șanse reduse de creștere în viitorul apropiat.

Condițiile care subscriu la aceasta rată terapeutică scăzută sunt:

- durata prelungită de tratament și absența combinațiilor medicamentoase;
- toleranța dificilă asociată cu lipsa asigurării medicației adjuvante pentru reacțiile adverse și a suportului social;
- reducerea numărului de zile de spitalizare și revenirea bolnavilor la domiciliu, unii având încă baciloscopie pozitivă;
- neimplicarea medicului de familie în urmărirea tratamentului sub directă observație;
- stigmatizarea este un alt element defavorabil, adesea motivând solicitarea pacientului pentru reintegrarea rapidă în colectivitate și măbind riscul instalării abandonului.

Este necesară îmbunătățirea modalităților de informare și educare a pacienților cu TB atât în etapa inițială (faza de staționar), dar mai ales consolidarea acestora în perioada mult mai lungă a tratamentului ambulatoriu, subliniindu-se cunoștințele despre boală, durata și specificul tratamentului, percepția riscurilor epidemiologice individuale, intrafamiliale și ale colectivității, consecințele unui tratament inadecvat. Prin aceste considerente aderența la tratament și încrederea pacienților în rezultatele obținute prin finalizarea acestuia devin mai elocvente.

*Elementul novator pe care consider că îl aduce lucrarea rezidă în analiza grupului celor 31 de pacienți cărora li s-a administrat streptomycină ca al patrulea drog antituberculos. Urmărirea evoluției bacteriologice a permis perspectiva modificării schemei terapeutice în regimul I standard, având ca premisă creșterea ratei de vindecare.*

*Rata de conversie a sputei de 95,23% la 2 luni de la instituirea terapiei pentru lotul menționat, comparativ cu valoarea de 10% pentru lotul care a utilizat etambutol, deschide posibilitatea unor noi cercetări.*

Mortalitatea, ca indicator major de impact, a înregistrat la lotul studiat cifre sub datele comunicate la nivel național, totuși mai crescute decât cele înregistrate la nivel mondial. Diminuarea importanței mortalității prin tuberculoză în viitor se bazează pe corectitudinea implementării strategiei de control al maladiei, în cadrul căreia atât măsurile de depistare precoce a cazurilor cât și de instituire a tratamentului antituberculos sub directă observație constituie garanția atingerii acestui obiectiv.

Eficiența unui Program de sănătate este ilustrată și prin numărul îmbolnăvirilor în rândul populației infantile. Lotul de copii cu TB a prezentat ca particularitate valori mult mai mari ale incidenței comparativ cu cele naționale, având variații de la 32,7‰ de locuitori în 2007 la 35,2‰ în 2011. Au fost diagnosticate 6 forme grave de TB (meningite și miliare), fără prezența coinfecțiilor HIV-TB și a MDR. Din cele 57 de cazuri înregistrate 10 proveneau din

focare TB, sursa de infecție fiind identificată. Evoluția lor sub tratament a fost favorabilă, rata de succes fiind de 100% în toate cazurile, neînregistrându-se eșecuri, abandon sau decese.

### **Propuneri**

Demonstrarea importanței componente socio-economice în evoluția tuberculozei mi-a facilitat posibilitatea emiterii următoarelor propuneri:

- obținerea controlului endemiei TB într-un teritoriu prin întărirea măsurilor de protecție socială: acordarea de indemnizații sociale pentru defavorizați, asigurarea gratuită a medicației adjuvante tratamentului antituberculos, tichete sociale pentru transport și alimente. Astfel, creșterea activităților în vederea determinării organismelor decizionale pentru soluționarea TB ca problemă prioritară de sănătate publică prin susținerea socială a pacienților cu TB va conduce la creșterea aderenței la tratament și implicit a ratei de vindecare;
- elaborarea unor măsuri diferențiate de suport material, social și psihologic atât în etapa de staționar cât și în cea de ambulatoriu în vederea diminuării riscului de abandon al tratamentului mai ales în cazul pacienților dublu infectați TB – HIV și al celor cu MDR–TB;
- legiferarea implicării medicului de familie în activitățile de control al tuberculozei prin menționarea obligațiilor în contractul încheiat cu Casa de Asigurări de Sănătate privind identificarea suspecților de TB, controlul contacților, monitorizarea și urmărirea tratamentului;
- organizarea de Hospice-uri destinate îngrijirii pe termen mediu și lung a bolnavilor cu TB-MDR.

#### **Inițiativă privind regimul terapeutic**

Extinderea la nivel național a studiilor pentru îmbunătățirea ratei de succes terapeutic a cazurilor particulare de TB activă chimiosensibilă, cazuri noi cu leziuni extinse, tardiv diagnosticate sau evoluând pe un teren cu imunosupresie severă, prin modificarea regimului I standard.

În funcție de concluziile obținute, se va solicita ulterior avizul Comisiei de Pneumologie, Alergologie, Imunologie a Ministerului Sănătății în vederea revizuirii regimului I standard prin înlocuirea la cazurile particulare menționate a etambutolului cu streptomicina și includerea modificărilor în Normele Metodologice de Implementare a PNPSCT.

Consider că sunt imperios necesare activități mai laborioase destinate focusării opiniei publice asupra problemei tuberculozei și identificării metodelor și mijloacelor sociale de diminuare a ponderii grupurilor cu risc crescut de îmbolnăvire.