

Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

TEZĂ DE DOCTORAT

**ASPECTE PARTICULARE EPIDEMIOLOGICE ALE
TUBERCULOZEI LA COPII ÎN REGIUNEA OLTENIA
ȘI FORME DE REZISTENȚĂ LA TERAPIA
SPECIFICĂ**

Rezumat

Coordonator științific

Prof univ. Dr. Florica POPESCU

Doctorand

Venera Cristina PÎRVULESCU (DINESCU)

CRAIOVA

2014

CUPRINS

DEFINIȚIE ȘI ISTORIC	3
EPIDEMIOLOGIE	3
FAZELE INFECȚIEI TUBERCULOASE	3
ASPECTE CLINICE	4
METODE DE DIAGNOSTIC POZITIV	4
TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LA COPIL	4
Medicamente antituberculoase.....	4
Mecanisme de acțiune.....	4
Profilul genomic și transcripțional al Micobacterium tuberculosis multimedament rezistent.....	4
Regimuri terapeutice.....	5
OBIECTIVELE STUDIULUI	6
Scopul studiului	6
Obiectivele specifice studiului.....	6
MATERIALUL ȘI METODELE DE LUCRU	6
Materialul de lucru	6
Metodele utilizate în cadrul studiului	6
REZULTATE ȘI DISCUȚII	7
I. Epidemiologia tuberculozei la populația pediatrică	7
I.1. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii.....	7
I.1.1. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de sex	7
I.1.2. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de mediul de proveniență.....	7
I.1.3. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de vârstă	8
I.2. Incidența tuberculozei la copil în regiunea Sud-Vest Oltenia	8
I.2.1. Incidența anuală a tuberculozei la copil la nivelul regiunii Sud-Vest Oltenia și județelor arondate.....	8
I.2.2. Incidența tuberculozei la copil în funcție de sex	8
I.2.3. Incidența anuală a tuberculozei la copii în funcție de mediul de proveniență.....	9
I.2.4. Incidența anuală a tuberculozei la copii în funcție de vârstă.....	9
II. Analiza rezistenței bK la cazurile de tuberculoză la copii	10
II.1. Caracteristicile generale ale lotului	10
II.2. Analiza incidenței tulpinilor rezistente la antituberculoase	10
II.2.1. Analiza evoluției incidenței în perioada analizată.....	10
II.2.2. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de sex	10
II.2.3. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de mediul de proveniență.....	10
II.2.4. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de vârstă.....	11
II.2.5. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de încadrarea cazurilor.	11
II.2.6. Incidența rezistenței bK în funcție de statusul HIV	12
II.3. Incidența tuberculozei rezistente la mai mult de două tuberculostatice (MDR TB).....	12
CONCLUZII	13
Bibliografie selectivă	15

DEFINIȚIE ȘI ISTORIC

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă care are o evoluție cronică și este produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt.*), sau bacilul Koch (*bK*), germen ce aparține genului *Mycobacterium*.

În perioada secolelor al XVII-lea și al XVIII-lea, perioadă corespunzătoare revoluției industriale și a urbanizării masive, tuberculoza capătă proporții epidemice în Europa. Începând din secolul al XIX-lea boala începe a fi caracterizată printr-o serie de descoperiri. *Mt.* a fost descoperit și identificat pe 24 martie 1882 de către medicul german Robert Koch (1843-1910), care pune bazele diagnosticului bacteriologic al tuberculozei. În 1943, Dr. Selman Waksman a descoperit streptomycina, primul antibiotic eficient în tratarea *TB*. Urmează o succesiune rapidă de medicamente antituberculoase care și-au dovedit eficiența. A scăzut astfel rata deceselor cauzate de tuberculoză în Anglia de la 190 la 100.000 locuitori în 1900 la 7 la 100.000 la începutul anilor 1960. În pofida eforturilor și măsurilor aplicate, anual se înregistrează peste zece milioane de cazuri noi de îmbolnăvire, număr care este în creștere. Datorită caracterului endemic al maladiei, România s-a confruntat cu aceleași problemele ca majoritatea țărilor Europei. Din anul 2007, România face parte din Planul de Stopare a *TB* în 18 Țări Înalt Prioritare din Regiunea Europeană a OMS, 2007-2015, inițiat de Biroul Regional OMS pentru Europa. Planul elaborat își propune eliminarea *TB* ca problemă de sănătate publică până în anul 2050.

EPIDEMIOLOGIE

În ultima decadă tuberculoza a reapărut ca o majoră problemă de sănătate și în rândul copiilor care reprezintă un mic procent din toate cazurile de *TB*, copiii putând fi infectați de o persoană adultă. În România, după cel de-al doilea război mondial, endemia tuberculoasă a înregistrat un trend descendent, atribuit pe de o parte creșterii nivelului de trai și pe de altă parte instituirii la scară generală a chimioterapiei antituberculoase specifice. Scăderea indicatorilor epidemiologici a fost continuă până în anul 1985. După acest an infecția tuberculoasă a început să înregistreze o creștere progresivă, creștere care s-a intensificat după anul 1990, aproape atingând în ultimii ani nivelul valorilor țărilor în curs de dezvoltare.

Sursa de infecție cea mai frecventă în tuberculoză este omul bolnav, cazurile cu tuberculoză pulmonară cavitara asigurând transmiterea *Mt.* și eliminarea prin spută a bacililor acid alcool-rezistenți.

Mt. este *transmis* cel mai frecvent de la un pacient cu tuberculoză pulmonară contagioasă către alte persoane, prin intermediul particulelor infectante ce sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbire.

FAZELE INFECȚIEI TUBERCULOASE

Faza 1 reprezintă perioada de incubație de aproximativ 2-10 săptămâni care are loc după momentul din care *Mt.* pătrunde în organism până când are loc dezvoltarea sensibilității la tuberculină, evidențiată prin pozitivarea testului cutanat la tuberculină.

Faza 2 se instalează după o perioadă de 1-4 luni după infecția primară și apare consecutiv diseminării hematogene oculte care are loc în perioada incubației.

Faza 3 survine după infecția primară, după o perioadă la 3-7 luni. În această perioadă se poate dezvolta la copilul mai mare de 5 ani pleurezia *TB* sau tuberculoza bronșică la copiii mai mici de 5 ani.

Faza 4 durează până în momentul când începe procesul de calcificare a complexului primar, aproximativ după 1-3 ani în raport cu infecția primară.

Faza 5 survine în funcție de infecția primară după o perioadă de 3 ani și corespunde calcificării complete a leziunilor primare.

ASPECTE CLINICE

Manifestările clinice ale infecției tuberculoase sunt dependente de răspunsul imun al gazdei, răspuns mediat de limfocitele T și macrofage. Interacțiunea *Mt.* - organism uman indemn rămâne indiferentă în 70% din cazuri. În doar 30% cazuri se produce infectarea organismului. Infecția la rândul ei, poate evolua diferit. Astfel, un procent de peste 90% din cazuri rămân în stare latentă și doar în 10% din cazuri se pot transforma în boală, deci este important a nu se confunda termenul de „infecție tuberculoasă” cu acel de „tuberculoză boală”.

Tuberculoza pulmonară primară este reprezentată de complexul primar care include atât leziunea parenchimului cât și limfadenopatia intratoracică. Boala primară parenchimatosa este una dintre cele mai frecvente manifestări ale bolii. Sugarii și adolescenții prezintă o susceptibilitate mai crescută în cea ce privește manifestarea clinică a acestei forme de tuberculoză.

Boala de reactivare (de tip adult) este mai frecventă în zonele geografice care au rate ridicate de coinfectie cu HIV. Copiii mai mari și adolescenții pot dezvolta tuberculoză de tip adult (de reactivare).

METODE DE DIAGNOSTIC POZITIV

Conform Organizației Mondiale a Sănătății și Parteneriatului „Stop TB!”, de multe ori tuberculoza rămâne nedignosticată la copii, printre cauzele principale fiind consemnate lipsa accesului la serviciile de sănătate sau nerecunoașterea de către cadrele medicale a semnelor și simptomelor de tuberculoză la acest grup de vârstă.

Descoperirile recente au îmbunătățit capacitatea de a diagnostica infecția latentă și tuberculoza activă la copii, dar stabilirea unui diagnostic fie de infecție latentă fie de boală activă la copii infectați cu HIV rămâne o provocare majoră, mai ales în țările unde există frecvent asocierea coinfectiei HIV-TB.

Diagnosticul tuberculozei la copil este mai dificil decât la adult datorită faptului că semnele clinice sunt nespecifice, radiografia poate fi dificil de interpretat, iar testele de laborator de rutină nu sunt utile.

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LA COPIL

Tratamentul tuberculozei la copil respectă aceleași principii generale și mijloace ca și tratamentul tuberculozei la adulți, prezentând însă și particularități specifice. Din punct de vedere istoric, indicațiile pentru tratarea copiilor cu tuberculoză au fost extrapolate din studiile clinice de la adulții cu tuberculoză pulmonară.

Medicamente antituberculoase

Medicamentele tuberculostatice folosite în terapia copilului sunt identice cu cele utilizate la adult. Cinci medicamente majore sunt considerate agenți de prima linie în tratamentul tuberculozei: izoniazida (INH), rifampicina (RMP), pirazinamida (PZA), etambutolul (E) și streptomycină (S).

Mecanisme de acțiune

Medicația antituberculoasă acționează exclusiv asupra bacililor aflați în curs de multiplicare și este inactivă asupra germenilor aflați în repaus. Mecanismul de acțiune al tuberculostaticelelor este bactericid (in vitro și in vivo) pentru izoniazidă (INH) și rifampicină (RMP), bacteriostatic (in vitro și in vivo) pentru PAS, pirazinamida este bactericidă in vivo, etambutolul (E) este bacteriostatic in vivo și streptomycină bactericidă in vivo.

Profilul genomic și transcripțional al *Micobacterium tuberculosis* multimedament rezistent.

Tuberculoza multidrog-rezistentă (TB MDR) este definită ca fiind rezistența la cel puțin două dintre cele mai bune tuberculostatice, izoniazida și rifampicina. SDR TB (Single drug resistance)

reprezintă rezistența tulpinilor de *bK* doar la o singură clasă de antituberculoase. Termenul de MDR a fost extins și pentru fluorochinolone și orice agent injectabil de linia a doua (excluzând streptomina). Acest tip particular de rezistență a fost denumit ca tuberculoza rezistentă extensiv la medicamente (TB XDR).

Detectarea în timp util a rezistenței la rifampicină (RMP) prezintă o importanță deosebită deoarece aceasta reprezintă unul dintre tuberculostaticele de elecție din cadrul tratamentului antituberculos aplicat.

Regimuri terapeutice

Regimurile terapeutice pentru tratamentul TB la copil sunt identice cu cele ale adultului. Au fost stabilite coduri sau simboluri care permit identificarea regimurilor terapeutice și asocierea medicamentelor recomandate. Un regim terapeutic are două faze: o fază inițială/intensivă și una de continuare. Cifra plasată înaintea fazei reprezintă durata acesteia în luni. Numărul ce apare subscris indică numărul de doze pe săptămână.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Scopul studiului

- Identificarea frecvenței tuberculozei la copiii cu vârsta sub 15 ani la nivelul regiunii Sud-Vest a României și identificarea principalilor factori implicați în realizarea variabilelor acestui fenomen.
- Analiza rezistenței la tratamentul antituberculos al tulpinilor de *bK* izolate la copii.

Obiectivele specifice studiului

- Prezentarea evoluției numărului brut de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de anul depistării și a trendului evolutiv.
- Analiza comparativă a numărului de cazuri în funcție de diverse variabile.
- Identificarea incidenței tuberculozei la copii la nivel regional și județean.
- Analiza incidenței tuberculozei la copii și stabilirea riscului tuberculozei la diferite categorii de copii.
- Identificarea frecvenței rezistenței tulpinilor de *bK* la copii.
- Stabilirea asocierilor dintre rezistența la tratament a tulpinilor de *bK* izolate la copii și variabilele de interes.

MATERIALUL ȘI METODELE DE LUCRU

Materialul de lucru

Pentru atingerea obiectivelor propuse au fost propuse două loturi:

Lotul 1

Analiza frecvenței tuberculozei s-a efectuat pe baza unui lot de 620 de cazuri diagnosticate cu tuberculoză la copii cu vârsta sub 15 ani. Cazurile au fost diagnosticate în perioada 2006-2012, toate cazurile au provenit din cele 5 județe ale regiunii Sud-Vest.

Lotul 2

Pentru estimarea rezistenței la tratament a fost constituit un lot mai larg care a inclus un număr de 4370 de cazuri diagnosticate cu tuberculoză la nivel național. Vârsta de includere în lot a fost de 0-17 ani, fiind incluse doar cazurile depistate în perioada 2010-2012.

Metodele utilizate în cadrul studiului

A fost urmărită frecvența tuberculozei la loturile studiate și utilizarea în exprimarea acesteia atât ca frecvența absolută (numărul de cazuri) cât și ca frecvență relativă (procentuală). Pentru calcularea incidenței au fost utilizată formula acceptată de prezentare a acesteia cu raportarea numărului de cazuri noi la numărul de persoane la risc.

Populația la risc luată în considerare în cadrul studiului a fost reprezentată de populația pediatrică a cărei vârstă la momentul raportării era sub 15 ani cu mediul de rezidență în cadrul regiunii Sud-Vest, respectiv cele 5 județe din componența acesteia (Dolj, Gorj, Olt, Mehedinți, Vâlcea). Datele populaționale au fost preluate din baza de date a Institutului Național de Statistică (INS) oferite pe platforma online Temo disponibile la <https://statistici.insse.ro/shop/?lang=ro>.

S-au constituit subgrupuri populaționale pentru variabilele de interes urmărite:

- Sex (Masculin/Feminin)
- Mediu de proveniență (Urban/Rural)
- Grupe de vârstă
- Județul de proveniență
- Anul nașterii

Pentru exprimarea frecvenței tuberculozei la populația pediatrică au fost folosite:

- Frecvența absolută;
- Incidența
- Incidența cumulativă

În cadrul celui de-al doilea lot au fost urmărite variațiile incidenței cazurilor cu tuberculoză cu *bK* rezistent la medicația antituberculoasă în funcție de mai multe mai multe variabile de interes:

- Incidența anuală;
- Sex
- Mediul de proveniență (urban/rural)
- Vârsta cazurilor (ani, grupe de vârste)
- Încadrarea cazurilor (caz nou, recidivă, cronic, eșec terapeutic, abandon)
- Statusul HIV (testat, HIV pozitiv, HIV negativ)
- Tipul de rezistență la antituberculoase (MDR-TB, SDR-TB)

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Epidemiologia tuberculozei la populația pediatrică

I.1. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii

I.1.1. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de sex

Infecția tuberculoasă a fost identificată cu o frecvență mai crescută la sexul masculin, fiind depistați un număr de 335 de băieți, reprezentând 54,03% din numărul total de cazuri declarate și care au avut vârsta sub 15 ani, fetele reprezentând 46% din totalul cazurilor (285 de cazuri).

I.1.2. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de mediul de proveniență

Mediul de rezidență urban a prezentat o evidentă “masculinizare” a infecției tuberculoase la copii cu vârsta sub 8 ani. Exceptând vârstele 0-1 ani și 5 ani, toate celelalte vârste au prezentat valori ale sex ratio de 3 (2,3,4,7 ani) și de 3,5 pentru vârsta de 6 ani. Acest lucru semnifică o netă predilecție a infecției tuberculoase pentru băieții sub această vârstă, practic pentru vârsta 2-4 ani și 6-7 ani la un caz depistat la fete s-au depistat 3 la băieți. Un alt reper important de reținut este vârsta de 12 ani unde sex ratio a fost de 2,5. După această vârstă infecția tuberculoasă la copiii din mediul urban este mai frecventă la fete, sex ratio prezentând valori de sub 0,55 până la 0,88, ceea ce semnifică pentru această vârstă că la 2 cazuri depistate la fete se depistează doar un singur caz la băieți. Sex ratio a prezentat pe categorii de vârstă următoarele valori -1,39 pentru grupa de vârstă 0-5 ani, 1,42 pentru categoria 6-10 ani și 0,77 pentru 11-15 ani.

Evoluția ponderii cazurilor din mediul rural s-a comportat diferit în două perioade distincte. Astfel, în prima perioada analizată, 2006-2009 aceasta exprima o tendință de descreștere, evoluând către o echilibrare între cele două medii. După anul 2009 însă, ponderea cazurilor din mediul rural a

crescut constant și s-a accentuat ajungând ca în anul 2012 aceasta să reprezinte aproape 75% din numărul total de cazuri declarate, semnificând că din patru cazuri depistate, trei cazuri proveneau din mediul rural.

Dintre cele cinci județe ale regiunii Sud-Vest, județele care au înregistrat o pondere mai echilibrată a cazurilor în funcție de mediul de proveniență, față de restul au fost județul Dolj și Olt. Restul județelor au înregistrat un număr de cazuri considerabil mai mare care un provenit din mediul rural, ponderea acestora din numărul total de cazuri fiind de peste 60%, iar pentru județul Vâlcea de peste 70%, în acest județ numărul cazurilor din mediul rural fiind de aproape 2,5 ori mai mare față decât al cazurilor din mediul urban (56 rural/23 urban).

1.1.3. Distribuția numărului de cazuri de tuberculoză la copii în funcție de vârstă

Cazurile de infecție la copilul mic (cu vârsta 0-4 ani) au reprezentat 30% din numărul cazurilor pediatrice, fiind diagnosticate în toate cele 5 județe ale regiunii Sud-Vest un număr de 187 de cazuri cu tuberculoză la această grupă de vârstă. Cazurile aparținând grupei de vârstă 10-14 ani au reprezentat cea mai mare pondere a cazurilor pediatrice (46%) fiind depistate un număr de 279 de cazuri, acestea reprezentând aproape jumătate din numărul de cazuri declarate. Cea mai scăzută pondere a fost remarcată la copiii de vârstă intermediară (grupa de vârstă 5-9 ani), cu un număr de 146 de cazuri, număr care reprezintă 24% din total.

1.2. Incidența tuberculozei la copil în regiunea Sud-Vest Oltenia

1.2.1. Incidența anuală a tuberculozei la copil la nivelul regiunii Sud-Vest Oltenia și județelor arondate

Un aspect particular a fost observat la debutul perioadei analizate, când a existat o tendință clară de scădere a ponderii numărului de cazuri la copilul mic, de la 37,1% în anul 2006, la 28,6 în anul 2007 ajungând ca în anul 2008 ponderea cazurilor la această grupă de vârstă să atingă un minim de 23,2%. După acest an ponderea a crescut la 33,3% urmând ca în anii următori să se stabilizeze la o valoare de aproximativ 30%. Deși această analiză relativ superficială a numărului de cazuri nu permite emiterea unor concluzii pertinente asupra cauzelor sau contextului acestei variații, se poate remarca o superpozabilitate a tendinței de descreștere a ponderii cazurilor de tuberculoză la copil cu perioada de maximă creștere economică, iar creșterea ulterioară a ponderii s-a suprapus peste bulversările economice și sociale asociate debutului crizei din 2008, ale cărei efecte au început să fie resimțite la nivel social începând cu anul 2009.

Cea mai mare valoare a incidenței a fost remarcată în cazul județul Dolj cu 33,74 cazuri/100000, acesta fiind și județul care a furnizat cele mai multe cazuri de tuberculoză la copii. O incidență medie de peste 30 de cazuri/100000 a fost întâlnită și în județul Mehedinți (30,82 cazuri/100000).

Cele mai mici valori ale incidenței în rândul județelor regiunii au fost remarcate în județul Vâlcea (19,11 cazuri/100000), care a fost singurul ce a prezentat o incidență sub 20 de cazuri/100000 și în județul Gorj cu o incidență a tuberculozei la copiii acestui județ de 21,78 de cazuri/100000.

1.2.2. Incidența tuberculozei la copil în funcție de sex

La sexul masculin incidența tuberculozei (28,94 cazuri/100000) a fost mai mare comparativ cu incidența tuberculozei la copiii de sex feminin (25,5 cazuri/100000), dar riscul nu a fost semnificativ mai mare pentru sexul masculin (RR=1,13; IC95% 0,96 - 1,33; p=0,14).

Spre deosebire de sexul masculin, la copiii de sex feminin a fost remarcată o tendință semnificativă (p<0,01) de scădere a incidenței tuberculozei (r²=0,9). Aceasta a scăzut treptat și

constant de la valoarea maximă a anului 2006 (34,7 cazuri/100000) ajungând ca în șapte ani să atingă aproape jumătate din valoarea inițială, în anul 2012 înregistrându-se 17,44 cazuri/100000.

Cea mai mare diferență între valoarea incidenței tuberculozei la copiii de sex masculin și cei de sex feminin a fost remarcată în cadrul județului Gorj, acolo unde incidența tuberculozei la băieți (24,76 cazuri/100000) a fost cu 33,12% mai mare decât incidența tuberculozei la fete (18,6 cazuri/100000). Cu toate acestea riscul nu a fost identificat mai mare la sexul masculin comparativ cu cel feminin (RR=1,29; IC95% 0,85 - 1,96; p= 0,23).

Singurul județ care a prezentat o incidență mai mare a tuberculozei la copiii de sex feminin față de sexul masculin a fost județul Vâlcea. Astfel la fetele cu vârsta sub 15 ani incidența tuberculozei a exprimat o valoare de 20,84 cazuri/100000, aceasta fiind cu aproape 20% mai mare față de valoarea incidenței tuberculozei înregistrată la copiii de sex masculin (17,47 cazuri/100000), nefiind însă validată semnificația statistică pentru această diferență sau pentru riscul mai mare la sexul feminin (RR=0,83; IC95% 0,54 - 1,29; p = 0,425).

1.2.3. Incidența anuală a tuberculozei la copii în funcție de mediul de proveniență

Frecvența mai crescută a tuberculozei în mediul rural a fost confirmată de identificarea unei incidențe cu 38,45% mai mare la copiii din mediul rural, de 31,27 cazuri/100000 (IC 95% 29,69 - 49,98) comparativ cu cei cu mediul de rezidență urban (22,61 cazuri/100000; IC95% 23,24 – 33,22). Riscul infecției tuberculoase la copiii sub 15 ani din mediul rural a fost în acest context de aproape 1,5 ori mai mare comparativ cu cei de aceeași vârstă provenind din mediul urban (RR=1,437; IC95% 1,11 - 1,8; P = 0,006).

Un aspect interesant al analizei evoluției incidenței tuberculozei a fost tendința ca valorile acesteia să se apropie în perioada 2006-2009, ajungând ca în anul 2009 acestea să prezinte valori foarte apropiate (24,33 cazuri/100000 în mediul rural și 23,58 cazuri/100000 în mediul urban). După acest moment tendința incidenței tuberculozei în cele două medii de rezidență se dihotomizează, fiind remarcată tendința de distanțare a valorilor.

Cele mai scăzute valori ale incidenței tuberculozei au fost întâlnite în județul Vâlcea. Acest județ a prezentat valori sub media celorlalte județe și media regiunii atât la copiii din mediul urban (14,35 cazuri/100000) cât și la cei din mediul rural (24,74 cazuri/100000).

De asemenea, județul Vâlcea s-a distanțat de celelalte județe și prin profilarea celei mai mari diferențe între cele două medii de proveniență, valoarea incidenței la copiii din mediul rural fiind aproape dublă față de cea a copiilor din mediul urban. În aceste condiții, pentru județul Vâlcea riscul tuberculozei la copiii cu vârsta sub 15 ani din mediul rural a fost de 2 ori mai mare comparativ cu cei provenind din mediul urban (RR= 2,02; IC95% 1,4 - 3,27; p= 0,005).

Acest studiu a stabilit un risc al infecției tuberculoase la copiii sub 15 ani care provin din mediul rural de aproape 2 ori mai mare comparativ cu cei din mediul urban, atrăgând în mod particular atenția asupra tendinței de creștere a riscului la copiii provenind din mediile extraurbane, profilând pe viitor o "ruralizare" accentuată a infecției tuberculoase la populația pediatrică.

1.2.4. Incidența anuală a tuberculozei la copii în funcție de vârstă

Pe parcursul perioadei analizate doar grupele de vârste mici, de 0-4 ani și 4-9 ani au prezentat tendința de scădere a valorilor incidenței anuale a tuberculozei, cea mai exprimată tendință fiind observată la grupa de vârstă 0-4 ani, în special în perioada 2006-2010. În schimb incidența tuberculozei la copiii mari a prezentat o tendință de creștere aproape constantă a valorilor anuale ale incidenței, în anul 2012 incidența tuberculozei (54,67 cazuri/100000) a fost aproape dublă în

comparație cu ce înregistrată în anul 2006 (25,75 de cazuri/100000), fiind apropiată de valoarea maximă observată în anul 2007 (59,29 cazuri/100000).

Evaluarea incidenței tuberculozei pe fiecare an al vârstei de la 0 la 14 ani a permis conturarea unui profil al susceptibilității tuberculozei marcat de o frecvență mai mare la copiii sub 1 an (36,5 cazuri/100000) și la cei cu vârsta peste 12 ani, când incidența tuberculozei începe să crească accelerat, ajungând ca la vârsta de 14 ani frecvența tuberculozei să fie de peste 55 de cazuri/100000.

Copiii cu vârsta sub 1 an au fost în mod particular mai afectați de infecția tuberculoasă comparativ cu vârstele mai mari ale copilăriei. A atras în mod special atenția frecvența mare a tuberculozei în anul 2006 la copiii din mediul rural (113,48 cazuri/100000) și în anul 2012 (89,37 cazuri/100000) fiind observată tendința de recrudescență a tuberculozei la sugar, creșterea de aproape 4 ori a tuberculozei la copiii sub 1 an din mediul rural din anul 2012 fiind îngrijorătoare.

II. Analiza rezistenței bK la cazurile de tuberculoză la copii

II.1. Caracteristicile generale ale lotului

Datorită numărului mic de cazuri de tuberculoză cu tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la tratament și depistate la copii, a fost constituit un lot reprezentativ la nivel național care a inclus toate cazurile de tuberculoză raportate la copiii cu vârsta sub 18 ani în perioada 2010-2012. Lotul cazurilor depistate și raportate cu tuberculoză la pacienții cu vârsta sub 18 ani a inclus un număr de 4370 de cazuri.

II.2. Analiza incidenței tulpinilor rezistente la antituberculoase

II.2.1. Analiza evoluției incidenței în perioada analizată

Au fost depistate un număr total de 43 de cazuri care au prezentat infecție tuberculoasă cu tulpini *bK* rezistente la antituberculoase. Incidența tuberculozei cu *bK* rezistent la unul sau mai multe antituberculoase a fost de 9,84 cazuri/1000.

Numărul de cazuri depistate au fost relativ bine distribuit pe anii evaluați, fiind depistate 13 cazuri de tuberculoză cu rezistență la antituberculoase în anul 2010, 15 cazuri în anul 2011 respectiv 14 cazuri de tulpini *bK* rezistente la unul sau mai multe antituberculoase depistate în anul 2012.

Evoluția pe anul depistării a relevat tendința de creștere a incidenței tulpinilor rezistente la antituberculoase depistate în rândul cazurilor studiate. Aceasta a crescut de la o incidență de 8,48 cazuri/1000 în anul 2010 la o valoare de 10 cazuri/1000 în anul 2011, pentru a atinge valoarea de 10,48 cazuri/1000 în anul 2012.

II.2.2. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de sex

Distribuția pe sexe a evidențiat un număr mai mare de cazuri cu infecție tuberculoasă produsă de o tulpină rezistentă la unul sau mai multe antituberculoase la sexul feminin. Astfel au fost depistate 29 de cazuri în rândul fetelor. Cazurile de tuberculoză cu *bK* rezistent depistate la fete au reprezentat peste două treimi din numărul total de cazuri de tuberculoză cu *bK* rezistent la antituberculoase. În aceste condiții s-a putut estima riscul infecției tuberculoase cu tulpini de *bK* rezistente la antituberculoase ca fiind de două ori mai mare la sexul feminin comparativ cu sexul masculin (RR= 2,037; IC95% 1,0794 - 3,8444; P = 0,0281).

II.2.3. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de mediul de proveniență

Cazurile de tuberculoză cu tulpini *bK* rezistente la antituberculoase au fost aproape egal distribuite în cele două medii de proveniență, fiind depistate 22 de cazuri în mediul rural și 21 în mediul urban.

II.2.4. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de vârstă

Vârsta medie a cazurilor la care au fost izolate tulpini rezistente de *bK* a fost mai mare cu aproape 5 ani comparativ cu a cazurilor la care au fost implicate tulpini sensibile la antituberculoase sau la care nu s-a stabilit rezistența.

Această diferență este probabil datorată pe de-o parte a numărului mai mare de cazuri de tuberculoză la vârsta adolescenței, dar mai ales dificultății izolării bacilului la copiii de vârste mici prin baucibacilaritatea specifică acestor vârste și a dificultății în obținerea mostrelor de spută.

Astfel la cazurile la care au fost implicate tulpini de *bK* rezistente vârsta medie a fost de $15,12 \pm 2,59$ de ani, iar la cele cu tulpini *bK* sensibile de $10,31 \pm 5,82$ ani, diferența fiind înalt semnificativ statistic ($p < 0,001$).

Cele mai multe cazuri au fost identificate la copiii cu vârsta peste 14 ani. La această grupă de vârstă s-au identificat 31 de cazuri cu tuberculoză la care s-a izolat *bK* rezistent la unul sau mai multe antituberculoase. Acestea au reprezentat aproape trei sferturi din numărul total de tulpini de *bK* rezistente (72,09%).

Practic sub vârsta de 10 ani nu s-au depistat decât 2 cazuri de tuberculoză la care s-au izolat tulpini *bK* rezistente. Ponderea cazurilor sub 10 ani la care au fost izolate tulpini *bK* rezistente a fost sub 5%. Mai mult decât atât la cazurile din grupa de vârstă 0-4 ani nu a fost izolată nici o tulpină *bK* rezistentă, cele 2 cazuri fiind depistate la copiii cu vârsta de 5 și respectiv 8 ani, deci din grupa de vârstă 5-9 ani.

II.2.5. Analiza incidenței rezistenței bK în funcție de încadrarea cazurilor.

Majoritatea cazurilor de la care au fost izolate tulpini de *bK* rezistent la antituberculoase a fost reprezentată de cazuri noi (N=36 de cazuri), ponderea acestora din totalul cazurilor de tulpini rezistente fiind de 83,72%.

Tuberculoza cronică la care a fost obiectivată implicare unor tulpini rezistente a fost identificată la 3 cazuri (6,98%) iar 3 dintre cazuri au fost recidive post terapeutice (6,98%). Un singur caz a fost declarat ca eșec terapeutic, ponderea acestei categorii de cazuri în cadrul cazurilor cu tulpini rezistente la antituberculoase a fost de 2,33%.

Toate cele 3 cazuri de tuberculoză cronică depistate la copii la nivel național au fost cazuri în a căror etiologie a fost implicată o tulpină rezistentă la antituberculoase.

De asemenea, la 7,14% (3 cazuri) din cazurile declatate ca eșec terapeutic (57 de cazuri) au fost implicate tulpini *bK* rezistente, iar la 1 caz din totalul de 15 cazuri declarate ca recidive ale tuberculozei a fost izolată implicarea unei tulpini de *bK* rezistente, incidența la această categorie de cazuri fiind de 5,26%.

În mediul urban, cu excepția cazurilor de tuberculoză cronică la care etiologia tuberculozei a fost în totalitate reprezentată de tulpini rezistente, restul cazurilor la care s-au izolat tulpini de *bK* rezistente la antituberculoase au fost cazuri noi. Incidența izolării de tulpini *bK* rezistente la antituberculoase la cazurile noi depistate la copiii din mediul urban a fost de 1,11%.

În schimb, în mediul rural au fost izolate tulpini rezistente și la cazurile cu recidivă a tuberculozei și la cele cu eșec terapeutic confirmat. Un sfert din cazurile de eșec terapeutic depistate în mediul urban au fost determinate de tulpini de *bK* rezistente, iar 3,72% din cazurile recidivante au prezentat aceeași etiologie bacilară.

II.2.6. Incidența rezistenței *bK* în funcție de statusul HIV

Deși au fost testate aproape 30% dintre cazurile de tuberculoză la copii, fiind testați în total un număr de 1196 cazuri de tuberculoză, rata de confirmare a fost relativ mare (2,42%), fiind confirmate 29 de cazuri care au asociat și infecție HIV. Rata confecției HIV-tuberculoză în rândul tuturor copiilor cu tuberculoză a fost însă de 0,24%.

Din cele 43 de cazuri a căror etiologie a fost reprezentată de tulpini de *bK* rezistente la antituberculoase aproape două treimi (29 de cazuri, reprezentând 67,44%) nu au fost testate HIV. La un număr de 4 cazuri a fost confirmată în urma testelor de confirmare prezența infecției cu virusul imunodeficienței umane. Astfel, la aproape 5% (4,9%) din cazurile depistate cu tuberculoză rezistentă la antituberculoase la copii a fost obiectivată confecția HIV-tuberculoză, iar la 23% dintre cazuri infecția HIV a fost infirmată.

II.3. Incidența tuberculozei rezistente la mai mult de două tuberculostatice (MDR TB)

Numărul total de cazuri de copii depistați cu tulpini *bK* rezistente la mai mult de un tuberculostatic (MDR TB) a fost relativ mic, de doar 10 cazuri, dar importanța acestora în identificare este foarte mare. Aproape trei sferturi dintre tulpini au fost rezistente doar la o singură clasă de tuberculostatice (SDR TB), 33 de cazuri, iar la 10 cazuri s-au izolat tulpini *bK* rezistente la mai multe tuberculostatice.

Incidența tuberculozei rezistente la mai multe tuberculostatice a exprimat o alarmantă tendință de creștere în rândul copiilor. Aceasta a evoluat de la o valoare a incidenței de 1,31 semnalată în anul 2010 la o valoare de 2,67 cazuri/1000 în anul 2011 pentru a ajunge în anul 2012 la 3 cazuri/1000 de cazuri de tuberculoză.

Mai mult decât atât, ponderea tulpinilor de *bK* rezistente la mai mult de un tuberculostatic în rândul tulpinilor rezistente a crescut de aproape 2,5 ori, de al 16,67% în 2010 la 33,33% în 2011 pentru ca în anul 2012 aproape jumătate din tulpinile rezistente să fie tulpini rezistente la mai mult de un tuberculostatic (44,44%).

Sexul feminin a exprimat un număr de cazuri cu 50% mai mare de tulpini MDR TB (6 cazuri) comparativ cu sexul masculin (4 cazuri). O tendință pronunțată a frecvenței mai mari a tulpinilor rezistente la sexul feminin a fost identificată și în cazuri tuberculozei generate de tulpini rezistente la un singur tuberculostatic. Aproape 70% (23 de cazuri) din tulpinile la care s-a obiectivat rezistența la un singur tuberculostatic au fost identificate la sexul feminin.

Relația dintre vârstă și frecvența tulpinilor de *bK* rezistente la antituberculoase a fost obiectivată și de incidența crescută a tulpinilor de *bK* rezistente la mai mult de două clase de antituberculoase. La copii sub 10 ani nu a fost izolată nici o tulpină de *bK* MDR TB, cazurile fiind identitate doar la cei peste 10 ani, la grupa de vârstă peste 14 ani fiind izolate 6 cazuri iar la cei cu vârsta 10-14 ani un număr de 4 cazuri. Incidența la grupa de vârstă 10-14 ani a tulpinilor *bK* MDR TB a fost de 4,42 cazuri/1000, iar la grupa de vârstă peste 14 ani valoarea incidenței a fost de 3,62 cazuri/1000.

Riscul confecției HIV-Tuberculoză a fost de peste 16 ori mai mare la cazurile la care rezistența tulpinilor de *bK* izolate a acoperit mai mult de două clase de antituberculoase (MDR-TB) comparativ cu cele cu tuberculoză cu *bK* sensibil. (RR=16,58; IC95% 2,4797 - 110,8573; P = 0,0038)

La cazurile cu rezistență a *bK* doar la o singură clasă de antituberculoase riscul confecției HIV la cazurile de tuberculoză la copii a fost de 15 ori mai mare comparativ cu cele tuberculoză cu *bK* sensibil. (RR=15,07; IC95% 4,7843 - 47,4858; P< 0,0001).

Consemnarea unui număr de 3 decese în rândul cazurilor de copii cu tuberculoză cu tulpini de *bK* rezistente la antituberculoase a permis calcularea unei rate a mortalității la copiii cu tuberculoză MDR și SDR de sub 1%.

La copiii cu tuberculoză la care a fost izolată o tulpină de *bK* rezistentă la o clasă de antituberculoase au fost raportate 2 decese, raportarea acestora la cele 33 de cazuri din această categorie a permis identificarea unei rate a mortalității la aceștia de 6,06%.

Deși doar la un singur caz din cele 10 cazuri la copiii la care s-a putut izola o tulpină de *bK* rezistentă la mai mult de două tuberculostatice a decedat, pentru această categorie mortalitatea a prezentat o valoare de 10%, acesta fiind cu peste 50% mai mare decât mortalitatea la cazurile de tuberculoză cu tulpini de *bK* cu rezistență la o singură clasă de antituberculoase.

Riscul de deces a fost maxim pentru cazurile infectate cu *bK* rezistent la mai mult de două clase de antituberculoase (MDR TB), acesta fiind de peste 12 ori mai mare comparativ cu cazurile de tuberculoză cu *bK* sensibil (RR=12,69; IC95% 1,89 – 84,96; p=0,009).

CONCLUZII

In urma analizării datelor obținute în cadrul studiului privind „Aspectele particulare epidemiologice ale tuberculozei la copii în regiunea Oltenia și forme de rezistență la terapia specifică”, am putut elabora următoarele concluzii:

1. Analiza sintetică a raportului pe sexe a identificat o frecvență mai mare a cazurilor de tuberculoză la copiii de sex masculin, aspect care sugerează o susceptibilitate mai mare a acestora comparativ cu fetele.
2. Aproape două treimi din cazurile de tuberculoză la copii au provenit din mediul rural, confirmând fenomenul de ruralizarea al infecției tuberculoase atât la copii cât și la adulți. Astfel, incidența tuberculozei la copii a prezentat pe aproape întreaga perioadă analizată valori superioare în mediul rural comparativ celor din mediul urban stabilind un risc al infecției tuberculoase la copiii sub 15 ani care provin din mediul rural de aproape 2 ori mai mare comparativ cu cei din mediul urban. Frecvența mai mare observată în mediul rural se poate analiza în contextul îmbătrânirii demografice a acestui mediu de rezidență, unde numărul copiilor reprezintă o mică parte din structura populației, dar poate fi considerat mai degrabă un indicator al nivelului de pauperitate care caracterizează aceste comunități.
3. Se remarcă un patern al frecvenței mai mari a tuberculozei la copiii aflați la vârsta primei intrări în colectivitatea de preșcolari (2-4 ani) și a intrării în colectivitatea școlară (6-7 ani).
4. Pornind de la faptul că ponderea cazurilor de tuberculoză la copilul mic a variat între 23,2%, în anul 2008 și 37,1% în anul 2006, se poate afirma că vârsta nu poate fi un criteriu cu un nivel rezonabil de siguranță în elaborarea suspiciunii de tuberculoză la copil. Există multiple variabile care pot interfera distribuția cazurilor în funcție de vârstă. Cel mai frecvent implicate sunt structura demografică, fenomenul caracteristic ultimului deceniu fiind tocmai scăderea ponderii copiilor cu vârstă mică.
5. Valoare incidenței medii a tuberculozei în regiunea Oltenia a fost de 27,68 cazuri/100000. În majoritatea anilor analizați s-a remarcat scăderea incidenței cazurilor de tuberculoză comparativ cu anul 2006, exceptând anul 2011 când a fost înregistrată o creștere cu 10,8% a incidenței și anul 2010 cu o creștere de respectiv 7,1%. Acest aspect dihotomic sugerează menținerea relativ constantă a infecției tuberculoase, concluzia fiind susținută și de valoarea pozitivă a mediei variației anuale a incidenței de 0,81%.

6. Cea mai mare valoare a incidenței a fost remarcată în cazul județului Dolj și județului Mehedinți, județe declarate la nivel național cu una din cele mai mari rate ale infecției. Cele mai mici valori ale incidenței în rândul județelor regiunii au fost remarcate în județul Vâlcea.
7. Cea mai mare pondere a cazurilor este dată de copiii provenind din județul Dolj, imaginea oferită de situația copiilor din acest județ se reflectă puternic în evoluția incidenței tuberculozei la nivelul întregii regiuni.
8. Pe parcursul perioadei analizate doar grupele de vârste mici, de 0-4 ani și 4-9 ani au prezentat tendința de scădere a valorilor incidenței anuale a tuberculozei, incidența tuberculozei la copiii mari a prezentat o tendință de creștere aproape constantă.
9. Evaluarea incidenței tuberculozei pe fiecare an al vârstei de la 0 la 14 ani a permis conturarea unui profil al susceptibilității tuberculozei marcat de o frecvență mai mare la copiii sub 1 an și la cei cu vârsta peste 12 ani, mai ales la cei din mediul rural. Riscul tuberculozei la copiii cu vârsta sub 1 an provenind din mediul rural a fost de aproape 3 ori mai mare comparativ cu cei de aceeași vârstă dar cu rezidență în mediul urban.
10. Diferențele dintre cele două medii de proveniență în ceea ce privește incidența pe vârste la copii au fost legate de existența unui vârf al incidenței la copiii din mediul rural care s-a conturat mai devreme (la vârsta de 2 ani), iar la copiii din mediul urban la vârsta de 4 ani.
11. Incidența tulpinilor rezistente la tuberculostatice a fost de 9,84 cazuri/1000 cazuri de tuberculoză, evoluția acesteia a relevat tendința de creștere a incidenței tulpinilor rezistente la antituberculoase.
12. Vârsta medie a cazurilor la care au fost izolate tulpini rezistente de *bK* a fost mai mare cu aproape 5 ani comparativ cu a cazurilor la care au fost implicate tulpini sensibile la antituberculoase sau la care nu s-a stabilit rezistența, aspect datorat pe de-o parte a numărului mai mare de cazuri de tuberculoză la vârsta adolescenței, dar mai ales dificultății izolării bacilului la copiii cu vârste mici. De asemenea MDR TB a fost mai frecvent depistată la cazurile de sex feminin.
13. Majoritatea cazurilor de la care au fost izolate tulpini de *bK* rezistent la antituberculoase a fost reprezentată de cazuri noi. Tuberculoza cronică și recidivele terapeutice au reprezentat împreună aproximativ 15 %.
14. Incidența tuberculozei rezistente la mai multe tuberculostatice a exprimat o **alarmantă tendință de creștere** în rândul copiilor, fiind remarcată creșterea de peste 2,5 ori a ponderii tulpinilor de *bK* MDR, aproape jumătate din cazurile cu rezistență depistate în 2012 fiind MDR. Această constatare este în concordanță cu datele actuale care arată o creștere a ratei MDR TB în anumite regiuni din Europa de Est, Asia Centrală precum și în unele zone din Africa.
15. **Riscul confecției HIV-TB a fost de peste 16 ori mai mare** la cazurile la care rezistența tulpinilor de *bK* izolate a acoperit mai mult de două clase de antituberculoase (MDR TB) comparativ cu cele cu tuberculoză cu *bK* sensibil.
16. **Riscul de deces a fost maxim pentru cazurile infectate cu *bK* MDR**, acesta fiind de peste 12 ori mai mare comparativ cu cazurile de tuberculoză cu *bK* sensibil (RR=12,69; IC95% 1,89 – 84,96; p=0,009).

Bibliografie selectivă

1. **Bică C.E., Dinescu V., Bulucea D.**- Infecția tuberculoasă la copil, *Medicina Modernă* 2012; vol. XIX; nr.4:199-203
2. **Bulucea D., Bică C.E., Roșca A.** -Tuberculoza pulmonară la la sugar și copilul mic, *Medicina Modernă* 2006; vol.XIII; nr.5:257-262;
3. **Connolly L. E., Edelstein P. H., Ramakrishnan L.** Why is long-term therapy required to cure tuberculosis? *PLoS Med.* 2007, 4:e120;
4. **Cruz A.T., Starke R.S.** Pediatric Tuberculosis. *Pediatrics in Review* Vol. 31 No. 1 January 1, 2010 pp. 13 -26 (doi: 10.1542/pir.31-1-13;
5. **Diaconescu C., Homorodeanu D., Popa M.I.** Ghid de bacteriologie a tuberculozei. Atelierul tipografic al Centrului de Calcul și Statistica Sanitară și Documentare Medicală, Ministerul Sănătății, 1998,, București, 1998;
6. **Didilescu C.** Lungul drum al eradicării versus eliminării TB, de la utopie spre realitate *Pneumologia*; 2001, 60(2):70-4;
7. **Didilescu C., Cioran N., Chiotan D., Popescu G.** Tuberculosis in children in Romania. *Pneumologia.* 2012; 62(1):10-4;
8. **Dhammi I.K., Jain A.K., Singh S., Aggarwal A., Kumar S.** Multifocal skeletal tuberculosis in children: a retrospective study of 18 cases. *Scan J Infect Dis* 2003;35:797-9;
9. **Diel R., Loddenkemper R., Niemann S., Meywald-Walter K., Nienhaus A.** Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, 183:88-95;
10. **Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A.** Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest.* 2010,137:952-968;
11. **Dinescu V., Bică C.E., Bulucea D.** Unele aspecte privind tuberculoza sugarului și copilului mic *Revista Română de Pediatrie*; 2011; vol LX(4): 418-422;
12. **Ghergina I., Matei D.**, Tuberculoza copilului ,1455-81; În *Pediatrie Tratat* Ediția I, sub red Ciofu E. P., Ciofu C., Ed Medicală, București, 2001;
13. **Gutierrez M.C., Brisse S., Brosch R., Fabre M., Omaïs B. et al.** Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 1(1): e5. doi:10.1371/journal.ppat.0010005. Epub 2005, Sept 2;
14. **Hernandez-Pando R., et al.** Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet.* 2000,356:2133-2138;
15. **Khan E.A., Starke J.R.** Diagnosis of Tuberculosis in Children: Increased Need for Better Methods. *Emerg Infect Dis.* 1995; 1:115-122;
16. **Kunnath-Velayudhan S., et al.** Dynamic antibody responses to the *Mycobacterium tuberculosis* proteome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010, 107:14703-14708;
17. **Lahlou O., Millet J., Chaoui I., Sabouni R, et al.** The Genotypic Population Structure of *Mycobacterium tuberculosis* Complex from Moroccan Patients Reveals a Predominance of Euro-American Lineages *PLOS ONE*; 2012;7(10):1-10;
18. **Marica C.** Pulmonary tuberculosis in Romania at the dawn of the millennium – a major public health issue, *Journal of Medicine and Life*, 2009, Vol. 2(2): 207-21;
19. **Mnyani C., McIntyre J.** Tuberculosis in pregnancy. *BJOG* 2011;118:226-231;
20. **Reichler M.R., Reves R., Bur S., et al.** Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002;287:991-995;
21. **Starke J.R.** Tuberculosis in Children *Semin, Respir Crit Care Med.* 2004;25(3);
22. **Starke J.R.** Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to and from children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001;12:115-123;
23. **Starke J.R., Smith K.C.** Textbook of pediatric infectious diseases. In: Feigin R, Cherry J, editors. *Tuberculosis*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2003. pp. 1337-79;
24. **Stoicescu I.P.** (coord.) Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate București Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii INCDS. Ioan Paul Stoicescu. – București: Public H Press, 2006;
25. **Stoicescu I.P., Didilescu C., Ploeanu D.** Tuberculoza în primul an al mileniului III în România. *Pneumoftiziologia*, 2002, 51(1):9-14;
26. **WHO.** The Global Plan to Stop TB 2011-2015. Floyd K., Lienhard C. (Coord.), www.stoptb.org/globalplan/, [accesat 16 iun 2012];
27. **Wiker H. G., Harboe M.** The antigen 85 complex: a major secretion product of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol. Rev.* 1992,56:648-661;
28. **Wilkinson K.A., et al.** Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 40:184-187;

29. **Wilson M.L.** Rapid Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Drug Susceptibility Testing. Arch Pathol Lab Med. 2012;137(6):812-9;
30. **Wolf A.J., et al.** Initiation of the adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. J. Exp. Med. 2008;205:105–115;
31. **Wood K.** Tuberculosis meningitis. Hospital Pediatrics. 2012, (2):111-115;
32. **World Health Organization.** Global Tuberculosis Control, Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva: World Health Organization, 2009;
33. **World Health Organization.** Global Tuberculosis Control: A Short Update to the 2009 Report. Geneva: World Health Organization, 2009;
34. **World Health Organization.** International Tuberculosis Incidence Rates. <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/index.html> (accesat iulie 2012) ;
35. **World Health Organization.** Improving the Diagnosis and Treatment of Smear-Negative Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis among Adults and Adolescents. Recommendations for HIV-Prevalent and Resource-Constrained Settings. Geneva: World Health Organization, 2007;
36. **World Health Organization.** Treatment of Tuberculosis Guidelines. Geneva: World Health Organization, 2010;
37. **Zar H.J., Hanslo D., Apolles P. et al.** Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005. 36(5):130–134;
38. **Zhukova I.I., Kul'chavenia E.V., Khol'tobin D.P., Brizhatiuk E.V., Khomiakov V.T., Osadchii AV.** Urogenital tuberculosis today, Urologia. 2012; (1):13-6;

LISTĂ PUBLICAȚII

Doctorand Dinescu Venera Cristina

Articole publicate în extenso în reviste indexate în BDI

Primaautor

1. Dinescu Venera, Elena Catalina Bica, D. Bulucea. Unele aspecte privind tuberculoza sugarului si copilului mic. Revista Română de Pediatrie, **2011**, 60(4):418-422; indexată EBSCO;
2. Venera Dinescu, Nina Ionovici, Bianca Daniela Schileru, Elena Catalina Bica, Ramona Vasile, A. Seicaru, S.N. Dinescu. "The risk of wheezing associated with smoking in teenagers". Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 7, **2014**; 31-34 indexată EBSCO;
3. Venera Dinescu, S.N. Dinescu, Elena Catalina Bica, Ana Bobarnac, Gindrovel Dumitra, Ramona Vasile. "Trend of paediatric tuberculosis infection Dolj county in a regional context". Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 4, **2014**; 57-60 indexată EBSCO;

Coautor

4. Bica C, Dinescu V, Bulucea D. Infecția tuberculoasa la copil, Rev. Medicina Moderna, **2012**, vol. XIV (4):199-204; indexată Index Copernicus;
5. Dumitra G, Bobârnac Ana, Dinescu Venera, Bulucea D. Pulmonary Tuberculosis Wheezing in Early Childhood. Acta Medica Marisiensis **2013**;59(2):151-153; indexată EBSCO;
6. Bianca Daniela Schileru, Venera Dinescu, Elena Catalina Bica, A Șeicaru, S.N. Dinescu. "Assessment of smoking habit in school students coming from a disadvantaged community". Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 8, **2014**; 53-55; indexată EBSCO;

Rezumate publicate în volume ale unor manifestări științifice internaționale

1. Dinescu Venera, Bica Elena Catalina, Dinescu Sorin, Miu Corneliu. ANALYSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN UNDER 15 YEARS IN ONE OF THE MOST AFFECTED REGION IN ROMANIA, ISEE, Barcelona, 13-16 septembrie **2011**, EP-0668;
2. Bica C, Nedelcuta R, Dinescu V. Hyperleukocytosis and neutrophilia in infants and small children tuberculosis, 31st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Milan, may 28 – june 01, 2013;

Rezumate publicate în volume ale unor manifestări științifice naționale

1. Cătălina Bică, Venera Dinescu, Dumitru Bulucea. Aspecte histopatologice în bronșiolita acută și pneumonia interstițială a sugarului și copilului mic. A X-a Sesiune de Comunicări Științifice a Centrului de Cercetare pentru Studii de Morfologie Microscopică și Imunologie, 9-10 de cembrie **2010**.
2. Dinescu Venera, Bică Elena Cătălina, Nedelcuță Ramona MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ÎN TIMP UTIL AL TUBERCULOZEI LA COPIL, Zilele UMF din Craiova 3 -4 iunie **2011**;
3. Dumitra G., Bobârnac Ana, **Dinescu Venera**, Bulucea D. PULMONARY TUBERCULOSIS WHEEZING IN EARLY CHILDHOOD, A 5-a Conferință a Doctoranzilor și a 2-a Conferință a Postdoctoranzilor în Medicină și Farmacie; Tirgu Mureș; 4-6 iulie; **2012**;

CURRICULUM VITAE

Nume: DINESCU (PÎRVULESCU)

Prenume: VENERA CRISTINA

Data și locul nașterii: 26.12.1973, Craiova, Dolj

Cetățenie: româna

Adresa: Bld. Dacia, Bl. E1, Sc.1, Ap. 14; Craiova, județul Dolj

Telefon: 004 0740492161

Email: veneradi@yahoo.com

Stare civilă: căsătorită

Studii:

1988-1992 Liceul Sanitar Craiova

1992-1998 -UMF Craiova - Facultatea de Medicină, UMF Craiova, media de absolvire
9,90

2007 – 2009 Masterat - Managementul Unităților Sanitare, UMF Craiova

2005 – medic specialist Igienă;

2013 – medic specialist Medicina muncii;

Locuri de muncă anterioare

2007-2008 – Medic specialist igienă, ASP Olt, Departamentul Prevenție;

2008 – 2014 – Asistent universitar Disciplina Igienă. Sănătatea Mediului;

2014 – prezent - Asistent universitar Disciplina Medicina Muncii. Boli profesionale;

Locul de muncă actual și funcția

2014 – UMF Craiova, Facultatea de Medicină, Departamentul 4, Disciplina Medicina Muncii, Boli profesionale, Asistent universitar;

LISTĂ REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE

Cercetare – Granturi = 1

1. Colaborator în grantul «CANCREGOLT» - Organizarea registrului de cancer Oltenia nr. 41016/2007 din cadrul Programului PARTENERIATE IN DOMENIILE PRIORITARE ;

Articole publicate in extenso în reviste indexate BDI = 9

1. **Dinescu Venera**, Madan Marinela, Prejbeanu Ileana, Petrisor D., Dinescu SN, Melinte V., Dragomir Manuela. Romanian Journal of Hygiene and Public Health , **2008**; 58(1):125-131;
2. **Dinescu Venera**, Prejbeanu Ileana, Dinescu SN, Madan M, Ispas CA; Risk factors asociated with severe evolution of methemoglobinemia in children under 1 year of age; Regista de Igienea si Sanatate Publica, **2010**, 60(2):39-45;
3. **Dinescu Venera**, Elena Catalina Bica, D. Bulucea. Unele aspecte privind tuberculoza sugarului si copilului mic. Revista Română de Pediatrie, **2011**, 60(4):418-422; indexată EBSCO;
4. Bica C, **Dinescu V**, Bulucea D. Infecția tuberculoasa la copil, Rev. Medicina Moderna, **2012**, vol. XIV (4):199-204; indexată Index Copernicus;
5. Dumitra G, Bobârnac Ana, **Dinescu Venera**, Bulucea D. Pulmonary Tuberculosis Wheezing in Early Childhood. Acta Medica Marisiensis, **2013**;59(2):151-153; indexată EBSCO;
6. **Dinescu Venera**, Nina Ionovici, Bianca Daniela Schileru, Elena Catalina Bica, Ramona Vasile, A. Seicaru, S.N. Dinescu. “The risk of wheezing associated with smoking in teenagers”. Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 7, **2014**; 31-34
7. **Dinescu Venera**, Dinescu S.N., Elena Catalina Bica, Ana Bobarnac, Gindrovel Dumitra, Ramona Vasile. “Trend of paediatric tuberculosis infection Dolj county in a regional context”. Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 4, **2014**; 57-60
8. Schileru Bianca Daniela, **Dinescu Venera**, Elena Catalina Bica, A Șeicaru, S.N. Dinescu. “Assessment of smoking habit in school students coming from a disadvantaged community”. Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 8, **2014**; 53-55;
9. Schileru Bianca Daniela, Florina Nechita, **Dinescu Venera**, Ciolan Gina and Dinescu S.N. Action plan for smoching cessionation adapted for pupils from schools in socio-ecomically disadvantaged areas. Current Health Sciences Journal, vol. 40, suppl. 9, **2014**; 58-61

Rezumate publicate în volume ale unor Manifestări internaționale = 8

3. Dinescu S, Badulescu F, Dinescu Venera, Melinte V, Dragomir Manuela. Incidence of childhood cacers in Dolj County, Romania, 2001-2005, 25th International Congress of Pediatrics, august **2007**, Athens, PP0219;
4. Sorin Dinescu, Venera Dinescu, Elena Catalina Bica, Florin Pietrariu, Marinela Madan. THE FREQUENCY OF METHEMOGLOBINEMIA IN CHILDREN AND THE CONTEXT OF ITS OCURRENCE ISEE, Barcelona 13-16 septembrie **2011**, P-1090
5. Venera Dinescu, Elena Catalina Bica, Sorin Dinescu, Corneliu Miu. ANALYSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN UNDER 15 YEARS IN ONE OF THE MOST AFFECTED REGION IN ROMANIA, ISEE, Barcelona, 13-16 septembrie **2011**, EP-0668
6. Bica E C, Nedelcuta R, Dinescu V and Bulucea D. Respiratory Syndrome at the Onset of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Children; Pediatric Research 70, 502 (November 2011) |doi:10.1038/pr.; **2011**.727; REV ISI;
7. Sorin Dinescu, Venera Dinescu, Elena Catalina Bica, Florin Pietrariu, Marinela Madan. THE FREQUENCY OF METHEMOGLOBINEMIA IN CHILDREN AND THE CONTEXT OF ITS OCURRENCE ISEE, Barcelona 13-16 septembrie **2011**, P-1090
8. Venera Dinescu, Elena Catalina Bica, Sorin Dinescu, Corneliu Miu. ANALYSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN UNDER 15 YEARS IN ONE OF THE MOST AFFECTED REGION IN ROMANIA, ISEE, Barcelona, 13-16 septembrie **2011**, EP-0668
9. Bica C, Nedelcuta R, Dinescu V. Hyperleukocytosis and neutrophilia in infants and small children tuberculosis, 31st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Milan, may 28 – june 01, **2013**;
10. Nina Ionovici, Rahela Iulia Marcu, **Venera Dinescu**, Maria Magdalena Mateică: Incidenta și evoluția cazurilor de silicoză în clinica de Medicina Muncii din Craiova în ultimii trei ani; Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Chișinău, Rep. Moldova, 3 (54) 2014, 45-47; ISSN 1729-8687

Manifestări naționale = 32

1. Dinescu SN , Bulucea C, **Dinescu V**, Dragomir M. Studiu asupra mortalității infantile și prevalenței infecției HIV/SIDA la copiii în județul Dolj. Zilele UMF Craiova, Craiova 8-9 iunie 2007, volum de rezumate, pg.205, ISSN 1843-2441
2. Melinte V, Bădulescu Fl, Dinescu S, Dragomir Manuela, Dinescu Venera, Vasile Ramona , Riscul de aparitie a cancerului colului uterin in functie de varsta la depistare Zilele UMF Craiova -Simpozion: Actualitati in oncologie, 8-9 iunie 2007, volum de rezumate, pg.205, ISSN 1843-2441;
3. Dinescu Venera, Bădulescu Fl., Schenker Irena, Prejbeanu Ileana, Schenker M., Melinte V. Evaluarea factorilor de risc în oncologie; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p224;
4. Dinescu Venera, Petrișor D., Melinte V., Giubelan L., Niculescu Irina., Leptospiroza în județul Dolj. Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p344;
5. Dinescu Venera, Prejbeanu Ileana, Madan Marinela, Dragomir Iuliana Manuela. Incidența intoxicațiilor cu nitriți în județul Olt; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p342;
6. Dinescu Venera, Petrișor D., Dragomir Iuliana Manuela, Dinescu SN. Leptospiroza în bazinele hidrografice ale județului Olt; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p341;
7. Dragomir Iuliana Manuela, Pătru Emilia, Dragomir L.P., Dinescu Venera. Serviciile medicale stomatologice ale asigurărilor sociale de sănătate; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p339;
8. Dragomir Iuliana Manuela, Dinescu Venera, Pătru Emilia. Resursele umane în sănătate: Rumânia/U.E. Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p336;
9. Dragomir Iuliana manuela, Dragomir L.P., Dinescu Venera. Efecte ale îmbătrânirii populației asupra sistemului sanitar; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p337;
10. Melinte V., Dinescu Venera, Vasile Ramona, Prejbeanu Ileana. Botulismul ca armă biologică; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p328;
11. Melinte V., Vasile Ramona, Dinescu Venera, Petrișor D. Antraxul ca armă biologică; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p325;
12. Bădulescu Fl., Schenker M., Dinescu SN, Melinte V., Dinescu Venera, Schenker Irena. Registrul de cancer – factor de îmbunătățire a controlului și prevenirii cancerului; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p223;
13. Schenker M., Melinte V., Dinescu Venera. Calitatea datelor în registrele de cancer; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p221;
14. Schenker M., Bădulescu Fl., Dinescu SN, Prejbeanu Ileana, Dinescu Venera Dragomir Manuela Iuliana. Cancerul de sân în județele Dolj, Vâlcea și Mehedinți; Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, 6-7 iunie 2008, Abstr. p218;
15. Dinescu Venera, Madan Marinela, Petrisor D., Dinescu S.N., Stegaru Magdalena. Considerații epidemiologice asupra leptospirozelor în județul Olt. Al X-lea Congres Național de Igienă, Craiova 8-10 mai 2008, Abstr. p-52;
16. Dinescu Venera, Madan Marinela, Dinescu SN, Dragomir Manuela, Cincă Talia. Incidența methemoglobinemiilor la copiii 0-1 an, în județul Dolj. Al X-lea Congres Național de Igienă, Craiova 8-10 mai 2008, Abstr. p-146;
17. Melinte M., Dinescu S., Vasile Ramona, Dinescu Venera, Giubelan L, Niculescu Irina. Incidența leptospirozei în județul Dolj. Clujul Medical, 2008, 51(s) 238-239;
18. Cătălina Bică, Venera Dinescu, Dumitru Bulucea. Aspecte histopatologice în bronșiolita acută și pneumonia interstițială a sugarului și copilului mic. A X-a Sesiune de Comunicări Științifice a Centrului de Cercetare pentru Studii de Morfologie Microscopică și Imunologie, 9-10 de cembrie 2010.
19. Dinescu Venera, Bică Cătălina, Bulucea D. TUBERCULOZA PULMONARĂ CAVITARĂ LA ADOLESCENȚĂ, ASUPRA UNUI CAZ CLINIC, , Zilele UMF din Craiova 5 -6 iunie 2010;
20. Dinescu Venera, Bădulescu Adriana, Schenker Michael. ALIMENTAȚIA ȘI ACTIVITATEA FIZICĂ – FACTORI DE RISC MODIFICABILI ÎN CANCERUL COLULUI UTERIN, Zilele UMF din Craiova 5 -6 iunie 2010;
21. Dinescu S.N., Bădulescu F., Dinescu Venera, Schenker M., Melinte V. STUDIU PRIVIND MORTALITATEA PRIN CANCER AL COLULUI UTERIN ÎN JUDEȚUL DOLJ; Zilele UMF din Craiova 5 -6 iunie 2010
22. Dinescu S.N., Bădulescu F., Schenker M., Dinescu Venera. CANCERUL COLULUI UTERIN ÎN OLTENIA, 1999-2008; Zilele UMF din Craiova 5 -6 iunie 2010;
23. Bică Elena Cătălina, Dinescu Venera, Diaconu R., Viașu-Bolocan Liana TOXOCAROZA LA COPIL, ÎN ACTUALITATE, Zilele UMF din Craiova 3 -4 iunie 2011;
24. Dinescu Venera, Bică Elena Cătălina, Nedelcuță Ramona MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ÎN TIMP UTIL AL TUBERCULOZEI LA COPIL, Zilele UMF din Craiova 3 -4 iunie 2011;
25. Dinescu Venera, Hurezeanu Adriana, Bică Elena Cătălina, FACTORI IMPLICAȚI ÎN APARIȚIA METHEMOGLOBINEMIEI LA COPII, Zilele UMF din Craiova 8 -9 iunie 2012;

26. Hurezeanu Adriana, Dinescu Venera. ASPECTE ALE RELAȚIEI DINTRE DEZVOLTAREA NEUROPSIHICĂ ȘI COMPORTAMENT LA PUBERI ȘI ELEVII, Zilele UMF din Craiova 8 -9 iunie 2012; Hurezeanu Adriana, Dinescu Venera. IMPLICAȚIILE UNOR COMPORTAMENTE CU RISC ÎN STAREA DE SĂNĂTATE LA ELEVII, Zilele UMF din Craiova 8 -9 iunie 2012;
27. Dinescu Venera, Hurezeanu Adriana, Dinescu S.N., Vasile Ramona. FUMATUL ȘI CONSUMUL DE ALCOOL LA ADOLESCENȚI, Zilele UMF din Craiova 8 -9 iunie 2012;
28. Dumitra G., Bobârnac Ana, Dinescu Venera, Bulucea D. WHEEZINGUL ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ LA SUGAR ȘI COPILUL MIC, Zilele UMF din Craiova 8 -9 iunie 2012;
29. PULMONARY TUBERCULOSIS WHEEZING IN EARLY CHILDHOOD, Dumitra G., Bobârnac Ana, **Dinescu Venera**, Bulucea D. A 5-a Conferință a Doctoranzilor și a 2-a Conferință a Postdoctoranzilor în Medicină și Farmacie; Tirgu Mureș; 4-6 iulie; 2012;
30. Dinescu Venera, Dinescu S.N., Vasile Ramona. Influența anturajului în adoptarea obiceiului de a fuma la adolescenți. Zilele UMF din Craiova, 7 -8 iunie 2013;
31. Dinescu V, Dinescu S, Ionovici N, Balseanu A. The impact of nearest community environment in acquiring by teenagers of unhealthy behaviours: smoking and alcohol consumption; New face of function and dysfunction current progress in biomedical science and medical education, Iași; 09.05-10.05.2013;
32. **Dinescu Venera**, Ionovici Nina, Bica Elena Catalina. „Aprecierea influenței factorilor de microclimat asupra stării de confort termic într-o colectivitate de copii prescolari”. Zilele UMF din Craiova a XLIV-a editie, iunie 2014, ISSN 1843-2441

Manifestari stiintifice internationale = 3

1. The 25th International Congress of Pediatrics, august 2007, Athens, Grece;
2. ISEE, Barcelona, 13-16 septembrie 2011
3. 31st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Milan, may 28 – june 01, 2013

Manifestari stiintifice nationale = 16

1. Al XII-lea Congres Național de Medicina Muncii, 23-25 septembrie 2004;
2. Simpozionul Național de Patologie Infecțioasă, Iași, 28-30 septembrie 2006;
3. Al IV-lea Congres Național Privind Infecția HIV/SIDA în România, București 12-14 octombrie 2006;
4. Zilele UMF Craiova -Simpozion: Actualitati in oncologie, Craiova, 8-9 iunie 2007;
5. Al X-lea Congres Național de Igienă, Craiova 8-10 mai 2008;
6. Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, Masa rotundă – Cancerul de sân în Oltenia – Frecvență și factori de risc, Craiova, 6 iunie 2008;
7. Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, Simozion Provocari în sănătatea comunitară, Craiova, 6-7 iunie 2008;
8. A VI-a Conferință a Societății Române de Oncologie Medicală, București, 8-10 septembrie 2008;
9. Zilele UMF Craiova, 2009
10. Zilele UMF Craiova, 2010
11. Zilele UMF Craiova, 2011,
12. Zilele UMF Craiova, 2012
13. A 5-a Conferință a Doctoranzilor și a 2-a Conferință a Postdoctoranzilor în Medicină și Farmacie; Tirgu Mureș; 4-6 iulie; 2012
14. Zilele UMF Craiova, 2013
15. Zilele UMF Craiova, 2014
16. New face of function and dysfunction current progress in biomedical science and medical education, Iași; 09.05-10.05.2013;

Organizare manifestări stiintifice

1. Zilele UMF Craiova ediția a XXXVIII-a, Simozion Provocari în sănătatea comunitară, Craiova, 6-7 iunie 2008 - secretar științific