

ASPECTE CLINICO-BACTERIOLOGICE ALE TUBERCULOZEI CU DROGREZISTENȚĂ EXTINSĂ

Dmitri SAIN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., **Ion HAIDARLI**, dr. hab. în șt. med., membru-coresp. AȘMM,

Sofia ALEXANDRU, master în managementul sănătății publice,

Anna DONICA – master în managementul sănătății publice,

Lidia RÂVNEAC, dr. în șt. med., conf. cercet., **Galina CRIVENCO**, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Tamara TUDOS, dr. șt. med., conf. cercet., **Victor EFTODI**, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

Serghei CIOBANU, **Evghenia CULA**, **Irina MARUȘCEAC**

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

e-mail: dmitriisain@rambler.ru GSM+373 69383128

Rezumat

În cadrul luptei antituberculoase o atenție deosebită necesită coordonarea activităților de asigurare a controlului eficient al infecției, inclusiv al stopării răspândirii formelor de tuberculoză drogerezistentă (TDR). O povară considerabilă și pericol evident reprezintă tuberculoza multidrogerezistentă, cu rezistență extinsă și extrem de extinsă (M/X/XXDR), care capătă răspândire de mare amploare. Prin studiul făcut, pe perioadele 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018, asupra managementului tratamentului antituberculos al formelor de TB M/X/XXDR, s-au stabilit anumiți factori determinanți în producerea rezistenței extinse și extrem de extinse, cât și în posibilitățile de vindecare a acestor forme de tuberculoză. Procesul de tratament a fost realizat după schemele personalizate, elaborate pentru întreg lotul de pacienți în conformitate cu caracterul rezistenței și nivelul toleranței preparatelor antituberculoase. Rezultate pozitive în tratamentul tuberculozei cu rezistență extinsă după schemele personalizate, s-au obținut la 89,8% de cazuri.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, tratament, drogerezistență extinsă.

Summary. Clinical and bacteriological aspects of tuberculosis with extended drug resistance

In the fight against tuberculosis, special attention needs to be given to coordinating activities to ensure effective infec-

tion control, including stopping the spread of drug resistant tuberculosis (TDR) forms. A considerable burden and obvious danger is tuberculosis with multidrug, extended and extremely extended resistance (M/X/XXDR), which is spreading widely. Through the study, during the periods 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018, on the management of the TB treatment of the forms of TB M/X/XXDR, certain determinants were established in producing the extended and extremely extended resistance, as well as the problem the healing possibilities of these forms of tuberculosis. The treatment was performed according to the customized schemes developed for the whole group of patients according to the character of the resistance and tolerance of the anti-tuberculosis preparations. Positive results in the treatment of tuberculosis with extended resistance, according to the personalized schemes, were obtained in 89.8% cases.

Key-words: tuberculosis, treatment, extensive drug resistance

Резюме. Клинико-бактериологические аспекты туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью

В борьбе с туберкулезом особое внимание следует уделять координации действий, направленных на обеспечение эффективного инфекционного контроля, включая прекращение распространения форм туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ТЛУ). Значительным бременем и очевидной опасностью является туберкулез с множественной, широкой и абсолютной резистентностью (М/Х/XXDR), который распространяется безудержно. В ходе исследования, проведенного в течение периодов 2011–2012, 2013–2014, 2015–2016, 2017–2018 годов, посвященного лечению ТБ М/Ш/ТЛУ, были установлены определенные факторы детерминирующие возникновение широкой и абсолютной резистентности, а также осложняющие возможности излечения этих форм туберкулеза. Процесс лечения проводился по индивидуализированным схемам, разработанным для всей группы пациентов, основанные на характер устойчивости и переносимости препаратов. Положительные результаты при лечении туберкулеза с расширенной резистентностью, согласно персонализированным схемам, были получены в 89,8% случаев.

Ключевые слова: туберкулёз, лечение, широкая лекарственная устойчивость

Introducere

În controlul tuberculozei fenomenul rezistenței antituberculoase reprezintă o problemă majoră, inclusiv la scară națională. Indici înalți ai frecvenței tulpinilor rezistente a *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase se înregistrează în regiunile cu morbiditate înaltă, cât și în țările cu incidență scăzută a acestei infecții. Actualmente se insistă asupra necesității stringente de coordonare a activităților în asigurarea unui control eficient al acestui tip de infecție tuberculoasă, inclusiv în stoparea răspândirii formelor de M/XDR-TB, care reprezintă o povară considerabilă pentru state, îndeosebi pe fondalul crizei economice mondiale [2]. Un pericol deosebit reprezintă tuberculoza cu germeni extrem de rezistenți (XDR-TB – extenden drug resistant tuberculosis, și XXDR-TB – extremely extensive drug resistance tuberculosis) pentru cazurile cu rezistență la toate drogurile de linia I și a II-a [1]. Prin creșterea evidentă a riscului de dezvoltare a rezistenței la preparatele antituberculoase, eșecul tratamentului antituberculos continuă să reprezinte o provocare pentru majoritatea Programelor de control al tuberculozei. Pentru detectarea eșecurilor pe parcursul terapiei, în monitorizarea pacienților cu TB M/XDR, ghidurile OMS recomandă asocierea microscopiei frotiului din sputa, cât și a culturii [3, 4]. Cele mai multe dintre cazuri cu germeni multidrogrezistenți sunt făcute pe motiv de non-complianță la tratament, pierdere a pacientului din supraveghere, monoterapie, carențe în educația sanitară a pacienților. Astfel, în lume, rata de succes

în tratamentul tuberculozei multidrogrezistente este între 55 și 85% [5].

Deoarece, tuberculoza cu rezistență extinsă a devenit o problemă globală, la scară națională ea necesită studiere în plan metodologic de diagnosticare și pentru cunoașterea dimensiunilor acestei probleme, pentru lărgirea gamei de antibiotice la care se va face testarea și corijarea schemelor de tratament, cât și pentru identificarea posibilităților de prevenire a formării acestui tip de rezistență.

Scopul studiului: Determinarea particularităților clinico-bacteriologice ale tuberculozei multidrogrezistente, cu rezistență extinsă și extrem de extinsă (M/X/XXDR).

Material și metode. Analiza pe anumiți parametri clinico-bacteriologici a cazurilor de TB M/X/XXDR aflate sub tratament antituberculos în secțiile MDR pe perioadele 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018.

Rezultate. Analiza ponderii și spectrului chimio-rezistenței antituberculoase din perioada 2011-2012 s-a făcut pe 4108 de cazuri de tuberculoză din cadrul strategiei DOTS și DOTS Plus aflate sub tratament, inclusiv 75,9% de sex masculin și 24,0% de sex feminin, raportul b/f constituind 3,16/1,0, la care spectrul rezistenței medicamentoase purta un anumit caracter: Testat HRES (toate 4) a constituit 70,5% (2896); MDR (testat HR) – 10,2% (420); Testat primar (HRES) – 55,7% (2291); MDR primar (test HRES) – 4,3% (180); Polirezistență (HRES) – 5,6% (230); Monorezistență (HRES) – 11,8% (485); H=R –

18,5% (761); R=R – 11,0% (454); E=R – 8,7% (358); S=R – 21,4% (880).

Pe grupe de vârstă cele mai frecvente cazuri de tuberculoză supuse tratamentului antituberculos s-au consemnat la vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani (*Tabelul 1*), vârful curbei aflându-se la vârsta 35-44 (26,7%) și 45-54 (25,5%) de ani.

Tabelul 1

Distribuirea tuberculozei pe grupe de vârstă

Vârsta\abs/%	abs	%
15-24	150	3,6
25-34	809	20,6
35-44	1100	26,7
45-54	1050	25,5
55-64	799	19,4
65+	200	4,8
total	4108	

Conform datelor Comitetului de Recrutare, în perioada 2011-2012 în cohorta pentru tratamentul tuberculozei rezistente au fost selectați 337 de pacienți cu TB M/X/XXDR, inclusiv 284 de pacienți de sex masculin și 53 – de sex feminin, raportul b/f constituind 5,3/1,0, la care spectrul rezistenței medicamentoase purta următorul caracter: grupa HRESAgFq constituie 47,5% (160); grupa HRESAgFqEto – 36,2% (122); grupa HRESAgFqPas – 15,4% (26); grupa HRESAgFqCs – 0,89% (3); grupa HRESAgFqEtoPas – 4,4% (15); grupa HRSAgFqEto – 0,89% (3); grupa XXDR – 2,3% (8). Pe grupe de vârstă cele mai frecvente cazuri de tuberculoză cu rezistență extinsă supuse tratamentului antituberculos s-au consemnat la vârsta cuprinsă între 25 și 54 de ani (*Tabelul 2*), vârful curbei aflându-se la grupa de vârstă 25-34 (31,4%) și 45-54 (22,7%) de ani.

În cadrul rezistenței medicamentoase a tuberculozei din 160 (47,5%) de cazuri de rezistență extinsă (HRESAgFq), la 36,2% s-a notificat asocierea rezistenței și la Eto, iar la 4,4% – și la EtoPAS.

Pentru evaluarea particularităților tabloului clinic și evoluției tuberculozei cu M/X/XXDR din perioada 2013-2014,, au fost analizate 88 de cazuri de tuberculoză pulmonară aflate la tratament antituberculos în secțiile de TB MDR ale Institutului de Ftiziopneumologie. După tipul cazului de tuberculoză, producerea chimiorezistenței extinse s-a constatat la 76,1% (67 de cazuri) din grupul retratament, inclusiv 39,7% (35 de cazuri) constituia grupa de eșec terapeutic și 36,3% (32 de cazuri) din categoria recidivă a tuberculozei MDR. La 23,8% (21 de cazuri) tuberculoza M/XDR purta caracter primar, adică s-a dezvoltat la

caz nou de tuberculoză. Ponderea pacienților de sex masculin constituie 84,1% și cea a pacienților de sex feminin – 15,9%, raportul bărbați:femei (74:14) fiind de 5,2:1,0. Pe grupe de vârstă 88,7% revin grupei productive și apte de muncă (25-54 de ani).

Tabelul 2

Distribuirea TB X/XXDR pe grupe de vârstă

Vârsta\abs/%	abs	%
<17 ani	2	0,6
18-24	35	10,4
25-34	106	31,4
35-44	74	21,9
45-54	76	22,7
55-64	44	13,0
total	337	

Conform statutului social pacienții cu condiții de trai nesatisfăcătoare constituie 80,7% (71 de cazuri), fără anumit loc de trai – 19,3% (17 cazuri), fără studii – 20,4% (18 cazuri), cu studii primare – 59,1% (52 de cazuri), cu studii medii – 27,3% (24 cazuri). Din totalul de cazuri, 40,9% (36 de cazuri) constituie pacienții celibatari, 64,7% (57 de cazuri) – pacienții cu invaliditate pe patologia tuberculoză M/XDR, 32,9% (29 de cazuri) – pacienții pensionați, 30,1% (27 de cazuri) – pacienții fără poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală și doar 19,3% (17 cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Până la producerea drogerezistenței extinse doar la 44,3% (39 de cazuri) a fost stabilit contactul cu sursa de infecție tuberculoasă, iar factorii agravanti au fost prezenți la 45,6% (40 de cazuri) – abuz de alcool, și patologia concomitentă și asociată a constituit 78,4% (69 de cazuri).

Depistarea tuberculozei cu drogerezistență extinsă la 100% de cazuri s-a făcut prin adresare, adică în perioada când pacienții prezentau simptomatologie caracteristică pentru tuberculoză pulmonară – tusea cu expectorație (100%), dispnee (83,3%), intoxicație tuberculoasă (100%). Debutul bolii la 94,4% de pacienți a fost de evoluție subacută și la 5,5% (3 cazuri noi) procesul s-a dezvoltat acut și aceasta denotă gradul scăzut de integrare a serviciului de ftiziopneumologie cu medicina primară. La 45,4% (40 de cazuri) de pacienți recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a stării sociale nesatisfăcătoare.

Pe formele clinico-anatomice ale tuberculozei predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă – 42,1% (37 cazuri), tuberculoza fibro-cavitară a con-

Tabelul 3

Scheme personalizate de tratament al tuberculozei cu rezistență extinsă

Tip rezistență	Schema personalizată de tratament	Durata
RR	A. H-Fq-Bdq-Lzd-Cs/Clz H-Fq-Lzd-Cs/Clz B. H-Cm/Am-Z-E-Fq-Eto H-Z-E-Fq-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HR, HRS	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Cm/Am-Fq-Z-E-Cs/Clz-Lzd Fq-Z-E-Cs/Clz-Eto C. Cm/Am-Fq-Z-E-Cs/Clz-Eto Fq-Z-E-Cs/Clz-Eto	6 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRE, HRES	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Cm/Am-Fq-Z-Cs/Clz-Lzd Fq-Z-Cs/Clz-Lzd C. Cm/Am-Fq-Z-Cs/Clz-Eto/PAS * Fq-Z-Cs/Clz-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRES Eto	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Cm/Am-Fq-Z-Cs/Clz-Lzd* Fq-Z-Cs/Clz-Lzd C. Cm-Fq-Dlm-Lzd-Cs/Cfz-Z Fq-Lzd-Cs/Cfz-Z	6 luni 12-14 luni 6 luni 12-14 luni 6 luni 12-14 luni
HRES Fq	A. Cm/Am-Bdq-Lzd-Cs+/-Clz-Z-Eto Lzd-Z-Eto-Cs+/-Clz B. Bdq-Lzd-Z-Cs/Cfz-Eto+/-Pas Lzd-Z-Cs/Cfz-Eto+/-Pas C. Imp/Cs-Amx/Clv-Dlm-Lzd-Z-Eto-Cs+/-Cfz Lzd-Z-Eto-Cs+/-Cfz	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRES Inj(Cm/Am)	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Imp/Cs-Amx/Clv-Fq-Lzd-Cs-Z-Eto+/-Pas Fq-Lzd-Cs-Z-Eto+/-Pas C. Bdq-Lzd-Fq-Cs/Clz-Z-Eto Lzd-Fq-Cs/Clz-Z-Eto D. Fq-Lzd-Cs/Clz-Z-Eto-Dlm Fq-Lzd-Cs/Clz-Z-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRES Fq Inj (Cm/Am)	A. Bdq-Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto B. Imp/Cls-Amx/Clv-Bdq-Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto/Pas Lzd-Cs/Clz-Z-Eto/Pas; C. Imp/Cls-Amx/Clv-Lzd-Cs/+Clz-Z-Dlm-Eto Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni

stituit 32,9% (29 de cazuri), tuberculoza pulmonară diseminată – 25,0% (22 de cazuri).

În perioada de studiu 2015-2016 au fost încadrați în tratamentul antituberculos 79 de pacienți cu drogerezistență extinsă. După tipul cazului de tuberculo-

ză, dezvoltarea chimiorezistenței extinse s-a constatat la 29,1% (23 de cazuri) din grupul eșec terapeutic, inclusiv la 4 pacienți cu eșec terapeutic repetat, la 15,1% (12 cazuri) din categoria recidivă a tuberculozei multidrogezistente, la 18,9% (15) de pacienți,

care au comis un abandon (pierdut din supraveghere), la 17,7% (14 cazuri) din grupa cu abandon repetat și la 19,0% (15) din grupa caz nou. Tuberculoza M/XDR s-a constatat dezvoltată la 19,0% (15) de caz nou. Pe sexe pacienții de sex masculin constituie 69,6% și cei de sex feminin – 30,3%, raportul bărbați/femei (55/24) fiind de 2,3/1,0. 89,8% de pacienți aparțin de grupa productivă și aptă de muncă (25-54 de ani).

După statutul social 74,6% (59) de pacienți fac parte din grupa de populație social vulnerabilă, și anume: fără loc de trai – 12,6% (10 cazuri), condiții de trai nesatisfăcătoare – 49,3% (39 de cazuri), fără studii – 8,8% (7 cazuri), cu studii primare – 44,3% (35 cazuri), cu studii medii – 37,9% (30 cazuri). Din totalul de cazuri, 31,6% (25 cazuri) constituie pacienții celibatari, 48,1% (38 cazuri) – pacienții cu invaliditate pe patologia de tuberculoză M/XDR, 49,3% (39 cazuri) – pacienții fără poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală, neîncadrați în câmpul muncii constituie 67,0% (53) și doar 29,1% (23 cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Până la dezvoltarea drogrezistenței doar la 15 cazuri (18,9%), la care procesul purta caracter primar, a fost stabilit contactul cu sursa de infecție tuberculoasă, iar la 60 (75,9%) de cazuri au fost prezenți factori agravanti, inclusiv la 96,2% (76) de cazuri – fumatul de tutun și la 75,9% (60 cazuri) – abuz de alcool.

Din metodele de depistare a tuberculozei drogrezistente extinse la 100% de cazuri s-a făcut prin adresare directă a pacientului cu prezentarea simptomatologiei caracteristice pentru tuberculoză pulmonară – tusea cu expectorație (100%), dispnee (82,2%), intoxicație tuberculoasă (100%). La 92,4% (73) de pacienți debutul bolii a fost de evoluție subacută și la 20,2% (16 cazuri noi) procesul a evoluat acut și aceasta denotă gradul scăzut de activități antituberculoase a serviciului de ftiziopneumologie în comun cu medicina primară. La 10,1% (8 cazuri) de pacienți recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a statutului social nefavorabil.

Pe formele clinico-anatomice 30,3% (24 de cazuri) îi revin tuberculozei pulmonare fibro-cavitare, 25,3% (20 cazuri) – tuberculozei pulmonare infiltrative, tuberculoza generalizată plasându-se pe locul trei cu 22,7% (18 cazuri), urmată de tuberculoza pulmonară diseminată cu 21,5% (17 cazuri), patologia concomitentă și asociată a fost prezentă la 75,9% (60 de cazuri), co-infecția HIV – la 26,5% (21) de cazuri.

Procesul tuberculos extins este însoțit de destrucții multiple bilaterale la 70% de cazuri și la 52% de

cazuri sunt prezente sechele de tuberculoză în formă de pneumofibroscleroză preponderent metatuberculoasă pronunțată. Toate cazurile erau caracterizate de rezistență la preparatele HRSE, Cm, Am, Km, Fq, la 37,9% (30 de cazuri) s-a notificat rezistență și la Eto, iar la 17,7% (14 cazuri) – și la Paser.

În asocierea TB/HIV schemele standard și personalizate se suplimentau cu terapia antiretrovirală (TARV). Durata de 6 luni de tratament a contribuit esențial la ameliorarea stării generale la 98,7% de pacienți. La aceștia s-a obținut conversia sputei, iar la 15,2% (12 cazuri) s-a obținut conversia și prin cultura BACTEC, și doar la 1,2% (un caz) procesul fibro-cavitar cronic a progresat și s-a rezultat cu exitus letal peste 17 zile de la internare. În tratamentul tuberculozei cu drogrezistență extinsă conform schemelor personalizate, s-au obținut rezultate pozitive la 98,7% de cazuri.

Pe parcursul perioadei 2017-2018 în tratamentul antituberculos au fost încadrați 126 de pacienți cu TB XDR. După tipul cazului de tuberculoză dezvoltarea chimiorezistenței extinse s-a constatat la 30,1% (38 de cazuri) din categoria recidiva tuberculozei multidrogrezistente, la 22,2% (28 de cazuri) din grupul eșec terapeutic, la 11,1% (14 cazuri) de pacienți care au comis abandon sau întreruperi repetate ale tratamentului (pierdut din supraveghere), la 36,5% (46 de cazuri noi) tuberculoza M/XDR era de caracter primar. Raportul bărbați/femei fiind de 5,0/1,0 (105/21), ponderea pacienților de sex masculin constituie 83,3% și cea a pacienților de sex feminin – 16,6%. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă scoate în evidență o deplasare a maximumului de tuberculoză cu drogrezistență extinsă la grupele de vârstă 25-54 de ani (90,6%).

Conform statutului social, 81,7% (103 de cazuri) de pacienți locuiesc în condiții de trai nesatisfăcătoare, 12,6% (16 cazuri) nu posedă un anumit loc de trai, 18,2% (23 de cazuri) nu au făcut oarecare școlarizare, 52,5% (70 de cazuri) sunt cu studii primare și 25,3% (32 de cazuri) – cu studii medii. Pacienții cu invaliditate pe patologia de tuberculoză constituie 47,6% (60 de cazuri), pacienții celibatari – 32,5% (41 cazuri), pacienții care nu posedă poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală – 49,2% (62 de cazuri), și 28,5% (36 de cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Contactul cu sursa de infecție tuberculoasă până la depistarea drogrezistenței extinse a fost stabilit doar la 46 de cazuri (24,0%), la care M/XDR purta caracter primar, la 93 (73,8%) de cazuri au fost prezenți factori agravanti, inclusiv la 44,0% (41) de cazuri – fumatul de tutun și la 55,9% (52 de cazuri) – abuz de alcool.

Tuberculoza cu drogrezistență extinsă a fost depistată exclusiv prin metoda pasivă – prin adresare directă a pacientului în perioada când era prezentă simptomatologia caracteristică pentru tuberculoză pulmonară progresivă – tusea cu expectorație (100%), dispnee (80,0%), intoxicație tuberculoasă (100%). La 90,4% de pacienți debutul bolii a fost de evoluție subacută, la 24,6% (31 cazuri noi) procesul a evoluat acut și aceasta denotă gradul scăzut de integrare a serviciului de ftiziopneumologie cu medicina primară. Recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a statutului social nefavorabil la 12,0% (15 cazuri) de pacienți.

La compartimentul formelor clinico-anatomice ale tuberculozei predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă cu 47,8% (59 de cazuri), urmată de tuberculoza pulmonară fibro-cavitară cu 29,3% (37 de cazuri) și de tuberculoza pulmonară diseminată cu 23,8% (30 de cazuri). Patologia concomitentă și asociată a constituit 76,2% (96 de cazuri), co-infecția TB/HIV – 14,2% (18 cazuri).

Ca și în perioadele precedente, la majoritatea cazurilor procesul tuberculos era reprezentat de destrucții multiple bilaterale, la 2/3 (66,6%) erau prezente sechele de tuberculoză – pneumofibroscleroză meta- și post-tuberculoasă pronunțată, bronșiectazii și formațiuni buloase. La toate cazurile era prezentă rezistența la preparatele HRSECm, AmKm, Ftorchinolone, la 63,5% (80 de cazuri) s-a constatat rezistență și la Etionamidă, iar la 16,6% (21 cazuri) – și la Paser. Astfel, s-a stabilit anumită variabilitate mai frecventă a spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* către drogurile antituberculoase: 1. HRES EtoFqCmAmPaser; 2. HR CmAmEtoELfx; 3. HRE EtoOfx; 4. HRESFq; 5. HRES CmKmAmEto; 6. HRES CmEtoLfxPaser; 7. HRES CmKmAmLfxEtoPaser; 8. HRES CsOfxEto; 9. HRES EtoCm; 10. HRES EtoCmLfx; 11. HRES EtoKm; 12. HRES EtoKmFq; 13. HRES Eto. Aceste variabilități au necesitat elaborarea și aplicarea schemelor personalizate de tratament.

Pentru întreg lotul încadrat în tratamentul antituberculos s-au elaborat scheme personalizate de tratament ținând cont de caracterul rezistenței și gradul toleranței preparatelor, inclusiv pentru pacienții cu rezistență la preparatele injectabile, Ftorchinolone, Etionamid și PAS, schema standard recomandată de OMS se suplimenta cu preparate de generație nouă

– Linezolid, Imipinem/Cilastatin, Amoxicilină/Acid clavulanic, Bedaquilina, Delamanida, Clofazimina (Tabelul 3).

În perioada de studiu s-au notificat anumiți factori determinanți (cu pondere mai înaltă) în dezvoltarea tuberculozei cu chimiorezistență extinsă – grupa de pacienți de sex masculin, grupa de vârstă productivă și aptă de muncă, grupa de populație social vulnerabilă, prezența patologiei concomitente și asociate, prezența factorilor agravanți.

La întreg lotul de pacienți durata medie de spitalizare a fost de 165 de zile pentru TBpreXDR și de 204 zile pentru formele XDR de tuberculoză. Această tactică de tratament a contribuit esențial la ameliorarea stării generale la 81,7% (103) de pacienți, cât și la obținerea conversiei sputei prin microscopie, iar la 81,0% (102 cazuri) s-a obținut conversia și culturii prin BACTEC, și la 18,2% (23) de cazuri cu depistare tardivă a tuberculozei generalizate, pe fondal de intoxicație tuberculoasă și insuficiență poliorganică, s-au notificat rezultate negative.

Concluzii

1. În domeniul luptei antituberculoase un pericol deosebit îl reprezintă problema globală – tuberculoza cu rezistență extinsă și extrem de extinsă (X/XXDR). Pentru combaterea oportună a tuberculozei X/XXDR se recomandă perfecționarea metodelor de diagnosticare și tratament, cât și a activităților de prevenire a formării rezistenței extinse.

2. Tuberculoza cu drogrezistență extinsă se depistează în exclusivitate prin metoda pasivă – prin adresare directă cu prezentarea simptomatologiei caracteristice pentru tuberculoza pulmonară progresivă (tusea cu expectorație, dispnee, intoxicație tuberculoasă, debutul bolii cu evoluție subacută).

3. Rezultatele studiului au pus în evidență factorii principali determinanți în producerea tuberculozei cu rezistență extinsă – pacienți de sex masculin (76,2%), grupa de vârstă productivă și aptă de muncă (83,5%), grupa de populație social vulnerabilă (79,0), prezența patologiei concomitente și asociate (77,3%), prezența factorilor agravanți (75,6%), depistare tardivă prin metoda pasivă (100%), debutul tuberculozei cu evoluție subacută (92,4%).

4. S-au stabilit mai frecvente anumite variabilități ale spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase, care au necesitat elaborarea și aplicarea schemelor personalizate de tratament.

5. Eficientizarea tratamentului tuberculozei cu chimiorezistență extinsă s-a făcut în baza calculării dozei preparatelor injectabile (Cm, Km, Am) necesară pentru administrare pornind din cunoașterea dozei minime de droguri către care *M. tuberculosis* posedă rezistență.

6. Perfecționarea schemelor standard DOTS-Plus de tratament al tuberculozei cu rezistență extinsă, în funcție de faza procesului inflamator, caracterul sensibilității micobacteriei și toleranței preparatelor anti-tuberculoase de linia II, s-a rezultat cu lărgirea criteriilor de includere în cohortă și majorarea numărului de pacienți tratați (de la 19,1% la 67,6%).

7. Implementarea schemelor personalizate de tratament complex al tuberculozei rezistente și diferențierea regimurilor de tratament a influențat pozitiv (scădere) rata cheltuielilor financiare pe contul reducerii duratei spitalizării de 1,35 ori, creșterea numărului de

pacienți tratați de 1,46 ori și a eficienței tratamentului (debackare) cu 10,6%.

8. În tratamentul tuberculozei XDR conform schemelor personalizate, s-au obținut rezultate pozitive la 90,2% de cazuri.

Bibliografie

1. Mirela Mitrea, Victoria Bîrluțiu, M. Deac. *O boală extrem de gravă – tuberculoza cu rezistență extinsă (TB XDR)*. Acta medica transilvanica, vol II, nr.3, 2011, pag.80-82.
2. Tuberculosis: diagnostics technology and market landscape. 4rd ed. Geneva: WHO, UNITAID. 2015.
3. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national Programmes. Geneva, 2010.
4. WHO. Guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. Geneva, 2011.
5. World Health Organization 2015. *План действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ*.