

CZU: 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.06>

ACTUALITĂȚI ÎN SCREENINGUL LA TUBERCULOZĂ. REVISTA GHIDURILOR

Evelina LESNIC, dr. în șt. med.,

Alina MALIC dr. în șt. med.,

Alexandru CORLĂTEANU dr. hab. în șt. med.

IP Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Republica Moldovae-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Rezumat.

Scopul studiului a constat în evaluarea ghidurilor și recomandărilor metodologice actuale în domeniul depistării persoanelor suspecte și metodelor de examinare a pacienților pentru diagnosticul tuberculozei pentru identificarea necesității de reactualizare.

Material și metodologie: a fost realizat un studiu al literaturii prin care au fost evaluate sursele electronice publicate în PubMed și colecția de literatură de sănătate HINARI, cât și publicațiile pe suport de hârtie. Rezultatele au fost grupate și sistematizate în funcție de nivelul dovezilor științifice.

Rezultate: dezvoltarea ghidurilor noi și actualizarea celor deja realizate este de o importanță majoră pentru standardizarea procedurilor de depistare și diagnostic a TB, examinate anual este unul dintre principiile cheie ale managementului acțiunilor depistării.

Cuvinte-cheie: screening, tuberculoză, management.

Summary: Updates in screening for tuberculosis. Review of guidelines.

The aim of the study was to evaluate the current guidelines and methodological recommendations on the detection of suspects and methods of diagnosis of tuberculosis in order to identify the need to update them.

Material and methodology: a review of the literature consisting in the evaluation of the electronic sources published in PubMed and the HINARI health literature collection, as well as the paper publications, were evaluated. The results were grouped and systematized according to the level of scientific evidence.

Results: the development of new guidelines and the updating of those already in use has a major importance for the standardization of TB screening and diagnostic procedures, and the annual review is one of the key principles of the management of the screening actions.

Keywords: screening, tuberculosis, management.

Резюме. Современные аспекты скрининга на туберкулез. Обзор методических рекомендаций.

Цель исследования - оценка действующих руководств и методических рекомендаций в области выявления подозрительных лиц и методов обследования больных при диагностике туберкулеза с целью выявления необходимости актуализации методических рекомендаций.

Материал и методология: проведено исследование литературы с оценкой электронных источников, опубликованных в PubMed и сборнике литературы о здоровье HINARI, а также книжные публикации. Результаты были сгруппированы и систематизированы в соответствии с уровнем научной доказательности.

Результаты: разработка новых руководств и обновление уже разработанных имеет большое значение для стандартизации скрининговых и диагностических процедур на ТБ, а также ежегодное обновление, является одним из ключевых принципов управления скрининговыми мероприятиями.

Ключевые слова: скрининг, туберкулез, лечение.

Introducere

Conceptul de eradicare a tuberculozei (TB) a fost creat în perioada contemporană, luând în considerație faptul că control bolii este un rezultat al depistării precoce și inițierii oportune a tratamentului antituberculos [1]. Depistarea este bazată pe implimentarea măsurilor medico-sanitare, care ar depista pacientul suspect, pentru inițierea algoritmului de diagnostic, stabilirea diagnosticului și inițierea promptă a tratamentului antituberculos conform tipului de caz și spectrul de rezistență [2]. În dependență de modul de

realizare, se diferențiază tipul de depistare pasivă, care constă în screeningul persoanelor simptomatice și cea activă, bazată pe examinarea sistematică a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire [2]. Conform standardelor internaționale actuale de management al TB, cea mai utilizată, eficientă și ieftină metodă de depistare este cea pasivă, care constă în adresarea directă a pacientului simptomatic la serviciul asistenței medicale primare (AMP) [3-5]. În prezent, medicul de familie al AMP efectuează examinarea clinică primară, apoi direcționează pacientul la serviciul specializat în fti-

ziopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de TB [2]. Luând în comparație perioada anilor 1970-1990, când calea de depistare prioritară a fost cea activă, prin screening-ul radiologic al întregii populații adulte și prin testarea tuberculinică a tuturor copiilor. Aceasta a contribuit la depistarea precoce a formelor limitate de tuberculoză, care a asigurat un control stabil al bolii la nivel național cu o incidență raportată de 39/100.000 de locuitori în 1993. Odată cu declanșarea crizei politice și degradarea situației economice a țării, s-a produs sistarea campaniilor de depistare activă a TB realizate în cadrul întregii populației, datorită costurilor majore și înlocuirii acestora cu metodele de depistare pasivă realizate de către AMP. În consecință s-a produs creșterea de 5 ori a numărului de bolnavi, cu valoarea maximă a incidenței globale în 2005 (134/100.000 de populație). Multiple studii au demonstrat impactul negativ al implementării metodii pasive asupra controlului TB la nivel național prin prisma creșterii ponderii pacienților cu forme severe, cu evoluție îndelungată, rate mici ale succesului terapeutic și lărgirea rezervorului infecțios [6].

Scopul studiului a constat în evaluarea ghidurilor și recomandărilor metodologice actual valabile în domeniul managementului depistării persoanelor suspecte și metodelor de examinare a pacienților pentru diagnosticul tuberculozei pentru identificarea necesității de reactualizare a recomandărilor metodologice.

Material și metode

A fost realizat un studiu al literaturii prin care au fost evaluate sursele electronice publicate în PubMed și colecția de literatură de sănătate HINARI. Pentru căutarea surselor tipărite a fost utilizată metoda Clasificării Decimale Universale (UDC). Sursele bibliografice au fost sistematizate pe subiect și conținut. Rezultatele au fost grupate și sistematizate în funcție de criteriile relevante și de nivelul de evidență științifică (înalt, scăzut și foarte scăzut), precum și de gradarea recomandărilor (recomandat, a se aplica, recomandare opțională).

Rezultate și discuții

Depistarea tuberculozei constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar evidenția persoana suspectă la TB, pentru inițierea algoritmului de diagnostic urmat de inițierea promptă a tratamentului antituberculos [2]. În dependență de modul de realizare, sunt diferențiate tipul de depistare pasivă, care constă în screeningul persoanelor simptomatice și depistarea activă, bazată pe examinarea sistematică a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Conform standardelor internaționale în managementul clinic al cazurilor de TB, este recomandată calea de depistare pasivă, care se bazează pe adresarea directă a pacien-

tului simptomatic la serviciul asistenței medicale primare (AMP) [2-5]. Medicul de familie efectuează obligatoriu evaluarea primară, apoi direcționează pacientul la serviciul specializat în ftiopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de TB, conform recomandărilor Protocolului Clinic Național (PCN-123), luând în considerație criteriile clinice, radiologice și microbiologice [2]. Conform Inițiativei Globale de Laborator (*Global Laboratory Initiative*), diagnosticul TB se va baza pe implementarea pe scară națională a algoritmilor de examinare microbiologică a pacienților simptomatici, care sunt obligatorii [7]. Complexul clinic al manifestărilor suspectului la TB constă din semnele sindromului bronhopulmonar: tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizii, dispnee progresivă, dureri toracice și a sindromului de intoxicație: astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesprală, cât și transpirații profuze nocturne, toate cu grad de evidență înalt [8]. Algoritmul de diagnostic inițiază cu efectuarea obligatorie a examenului obiectiv, urmat de examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți (BAAR) și testul molecular genetic GeneXpert MTB/Rif (Xpert MTB/Rif), examenul bacteriologic cu testarea sensibilității la medicamentele (TSM) antituberculoase de linia întâi, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidente și examenările paraclinice pentru investigarea altor organe și sisteme, inclusiv hemoleucograma și testarea la marcherii HIV precedat de consilierea psihologică [2-7]. Conform ghidului elaborat de Centrul de Control al Bolilor (*Center for Disease Control*, SUA) orice cadru medical, în special atribuit AMP trebuie să suspecteze TB la orice pacient cu simptomatologie sugestivă pentru TB, descrisă anterior, pe care îl va examina clinic, va utiliza metodele de colectarea sputei și examinare microscopică pentru identificarea BAAR și testul Xpert MTB/Rif [9,10]. Pentru aceasta, colaboratorul AMP va recolta obligatoriu prima probă a sputei, în ziua adresării pacientului, iar a doua probă - „proba matinală”, în dimineața zilei următoare [2, 11]. Rezultatele pozitive vor fi notificate conform gradului de eliminare a bacililor în: negativ, slab pozitiv (+), moderat pozitiv (2+), intens pozitiv (3+) pentru stabilirea gradului pericolului epidemiologic (grad de evidență înalt) [2, 11]. La toate cazurile cu rezultat pozitiv la examenul microscopic la BAAR sau la testul Xpert MTB/Rif se efectuează obligatoriu examenul bacteriologic prin metodele culturale convenționale (Lowenstein Jensen, abr. LJ și BACTEC) din aceeași probă a sputei cu efectuarea obligatorie a TSM de linia. Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe de spută, iar prin metoda Xpert

MTB/Rif doar una, preferabil cea matinală [11]. Metodele Xpert MTB/Rif și Xpert Ultra sunt utilizate pentru diagnosticul TB și detecția mutației genei responsabile de rezistența la rifampicină, utilizând speci-menele: spută (cel mai eficient specimen), masele fecale, secreții nasofaringiene și aspirat gastric. Pentru confirmarea etiologică a TB drog-rezistente (TB-MDR), tuturor pacienților înainte inițierii trata-mentului antituberculos li se vor colecta probe clinice pentru examenele microbiologice efectuate la labora-toarele de referință din zona de deservire. Actualmen-te sunt 3 laboratoare de referință în micobacteriologie în R. Moldova, iar Laboratorul Național de Referință în Microbiologia TB, a fost acreditat de Centrul Nați-onal de Acreditare din R. Moldova din 24.05.2022 conform standardului SM SR EN ISO 15189:2014 [11]. În cazul unui rezultat Xpert MTB/Rif pozitiv și rezistent la rifampicină (RIF=REZ) se va stabili dia-gnosticul de TB RR/MDR. În cazurile când rezultatul Xpert MTB/Rif pozitiv, iar rezistența la rifampicină necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB-MDR, se va efectua metoda culturală (LJ și BAC-TEC) și molecular-genetică MTBDR_{plus} din spută [11]. Conform ghidului *Partners in Health* în manage-mentul clinic al TB-MDR toate cazurile confirmate cu TB rifampicin rezistentă sau multidrog-rezistentă (RR/MDR) prin metoda Xpert MTB/Rif probele cli-nice se vor examina obligatoriu prin metoda culturală și molecular-genetică MTBDR_{sl} cu TSM de linia 2-a [12]. Pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire de TB-M-DR, dar cu rezultatul Xpert MTB pozitiv, RIF=Sensi-bil se vor testa prin metoda molecular-genetică MTB-DR_{plus} și TSM de linia întâi [11]. Pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode Xpert MTB/Rif și MTBDR_{plus}, care cu risc sporit de îmbolnăvire de TB-MDR și la care simptomele cli-nice și/sau imaginile radiologice persistă, se vor testa prin metoda culturală (LJ și BACTEC) [11]. Sunt re-comandate opțional examinări suplimentare individu-alizate în dependență de contextul clinic și comorbiti-tăți ale pacientului [2]. Cele mai utilizate sunt fibroscopia bronșică, testul cutanat la tuberculină la copii (vârsta 0-18 ani), tomografia computerizată de înaltă rezoluție, rezonanța magnetică nucleară, explo-rările funcționale respiratorii și altele investigații re-comandate conform indicațiilor medicale. Standarde-le naționale impun ca diagnosticul de TB să fie stabilit în mod obligatoriu doar de specialistul pneumoftizio-log, luând în considerațiile criteriile de diagnostic cli-nic, radiologic și microbiologic [2]. Conform ghidu-lui operațional OMS (*Operational Guidelines WHO*) depistarea activă a TB în țările cu venituri medii și mici, se bazează pe examinarea anumitor grupuri ale populației care au risc sporit de îmbolnăvire de TB

realizată conform calendarului național [5]. Conform PCN-123, versiunea publicată în 2020 grupele cu risc sporit de îmbolnăvire în R. Moldova și a celor din contingentele periclitante supuse obliatoriu examină-rii radiologice anuale sunt contactii cu bolnavii de TB, identificați prin ancheta epidemiologică de filiați-une, persoanele care au suportat TB sau care au se-chele post-tuberculoase, persoanele infectate HIV, persoanele cu imunitate compromisă sau care primesc tratament imunosupresiv (tratament cortizonic, chi-mioterapie, radioterapie, terapia biologică anti-T-NF- α); pacienții cu diabet zaharat, boli psihice, la in-ternare în instituții specializate, migranții, persoanele fără loc de trai, personalul din echipele de asistență medicală urgentă și din instituțiile specializate în fti-ziopneumologie. Grad înalt de evidență s-a stabilit la corelarea factorilor de risc din aceste grupuri cu indi-catorii majorați ai TB [2]. La grupurile anterior men-ționate pot fi ajustate și alte grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire specifice situației epidemiologice din te-ritoriu, ceea ce permite extinderea arealului interven-țiilor de depistare. Gradul de evidență este redus cu privire la cost-eficiența metodelor de screening în alte grupuri, cu excepția celor cu risc sporit. Deși, au fost bine conturate grupurile supuse screening-ului anual, este obligatorie menținerea vigilenței clinice asupra tuturor grupurilor subpopulaționale cu risc sporit de îmbolnăvire, care nu au fost incluse în lista grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, acestea fiind definite grupuri cu vigilență sporită. În cadrul PCN actual grupurile cu vigilență sporită sunt persoanele soci-al-vulnerabile (șomeri, persoanele cu venituri mici), persoane cu factori de risc medico-biologici (pacienți cu boli respiratorii nespecifice cronice, fumători ac-tivi, consumatori cronici/abuziv de alcool, utilizatori de droguri intravenoase, pacienți cu diabet zaharat, cu insuficiență renală cronică, patologii gastro-intestina-le, gravide și lăuze, copii nevaccinați BCG), cât și personalul instituțiilor de tip aziluri, închisori, hos-pis-uri și centre de plasament, studenții colegiilor me-dicale, Universității de Medicină și Farmacie, rezi-denții, secundarii clinici și personalul instituțiilor medicale. Gradul de evidență este mediu-mic cu pri-vire cost-eficiența metodelor de screening activ în aceste grupuri []. De asemena a fost creat contingen-tul persoanelor periclitante, care includ grupurile subpopulaționale, cu risc de a se supune infecției și de adeveni o sursă cu potențial infecțios major. Grupuri-le periclitante includ angajații instituțiilor medico-sa-nitare (personalul medical al instituțiilor medico-sa-nitare cu profil pediatric) și personalul medical din centre de reabilitare și plasament pentru copii, cât și angajații instituțiilor de învățământ (personalul din in-stituțiile de educație antepreșcolară și învățământ pre-

școlar și personalul din instituțiile de învățământ primar). Metodele de screening aplicate obligatoriu pentru depistarea activă sunt anamneza cu evidențierea factorilor de risc, examenul clinic cu evidențierea simptomatologiei sugestive pentru TB și radiografia cutiei toracice la adulți (digitală sau convențională), și adolescenți cu vârstă de peste 14 ani sau testul cutanat la tuberculină la copii (0-18 ani) [2].

Discuții

Deși, recomandările internaționale stipulează clar pașii care necesită urmați pentru implimentarea algoritmului de diagnostic al TB, persoanele cu simptome clinice și/sau imagini radiologice suspecte pentru TB sunt examinate tardiv de către colaboratorii structurilor medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale de referință, argumentându-se prin rata înaltă a pacienților cu leziuni distructive severe și procese diseminate. A fost demonstrat că povara screeningului o poartă medicii de familie, care în mod obligatoriu vor direcționa persoanele suspecte către cabinetul de fiziopneumologie din raionul/municipiul unde locuiește pentru un consult medical complex în vederea stabilirii diagnosticului. Respectiv, menținerea vigilenței educativ-metodologice în cadrul AMP este de o importanță majoră. Sarcina diagnosticului este atribuită medicului fiziopneumolog, care va indica investigațiile clinice și de laborator necesare pentru diagnostic. Deci, specialiștii necesită să fie continuu instruiți despre metodele, care permit eficientizarea procedurilor de diagnostic și corelarea activității clinice cu a celor de laborator din cadrul Centrele Microscopice teritoriale sau departamentale.

Concluzii:

1. Dezvoltarea ghidurilor noi și actualizarea celor deja realizate este de o importanță majoră pentru standardizarea procedurilor de depistare și diagnostic a TB cu scopul asigurării depistării precoce și inițierii unui tratament adecvat pentru reducerea riscurilor rezultate nefavorabile ale tratamentului, sechele, și consecințelor social-economice ale TB.

2. Screening-ul nu ar trebui să se facă în masă, fără discernământ, deoarece nu este cost-eficient, iar actualizarea continuă a grupurilor cu risc sporit va fi efectuată anual, fiind unul dintre principiile cheie ale managementului depistării.

3. Recomandările științifico-metodologice naționale vor include principiile OMS, transpuse în protocoalele naționale sau locale adaptate situației epidemiologice din teritoriu.

Referințe:

1. World Health Organization. Tuberculosis Report, 2020. <https://www.who.int/publications/item/9789240037021>
2. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Tuberculoza la adult, 2020. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf
3. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424>
4. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: systematic screening for tuberculosis disease. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
5. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549172>
6. Ustian A., Cernenco N, Lesnic E. *Particularitățile tuberculozei pulmonare în funcție de metoda depistării*. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, vol.59, nr 2, p. 48-52. ISSN 1729-8687.
7. GLI model TB diagnostic algorithms. Revised June 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf
8. WHO. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014. https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
9. Centre for Disease Control. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC. https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
10. Centre for Disease Control. TB screening and testing of health care personnel. <https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/healthcareworkers.htm>
11. Curdu V. Diagnosticul microbiologic al tuberculozei. Ghid. Chișinău, 2012, https://www.researchgate.net/profile/Valeriu-Crudu/publication/299584273_Diagnosticul_microbiologic_al_tuberculozei/links/5700d8f508aea6b77469bc37/Diagnosticul-microbiologic-al-tuberculozei.pdf.
12. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013. https://parthealth.3cdn.net/b0233c0e1e4088e07b_unm6vyf2f.pdf