

CZU: 616.2-002.5-053.2-07:576.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.19>

MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA ACTUALĂ AL BACILARITĂȚII ÎN TUBERCULOZA APARATULUI RESPIRATOR LA COPII PE FUNDALUL TEHNOLOGIILOR NOI DE DETECȚIE A MICOBACTERIILOR ȘI SCHEMELOR DE TRATAMENT

^{1,2}Constantin IAVORACHI, dr. hab. în șt. în med., prof. cerc., acad. al AȘMM,²Stela KULCIȚKAIA, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Alexandru CODREANU, microbiolog,¹Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru cor. al AȘMM,¹Valentina BOLOTNICOVA, dr. în șt. med., conf. cercet.,¹Albina BRUMARU, dr. în șt. med., conf. cercet.¹Andrei CORLOTEANU, master în managementul sănătății publice¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganuic”, Chișinău, Republica Moldova²IP USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*email: eltudor@yandex.ru*

Rezumat.

Problema emisiei bacteriene în tuberculoza aparatului respirator reprezintă o problemă actuală și semnificativă din punct de vedere practic pentru fiziologia pediatrică modernă.

Interesul sporit pentru această temă se datorează creșterii constante în ultimii ani a numărului de cazuri de tuberculoză (TB) cauzată de tulpini rezistente la medicamente ale agentului patogen și tehnologiilor inovatoare de laborator pentru determinarea sensibilității *Mycobacterium tuberculosis* la medicamente, precum și dificultăților în diagnosticul microbiologic al TB și tactica de tratament a copiilor bolnavi care nu elimină micobacterii. Este demonstrată eficacitatea tratamentului empiric.

Cuvinte-cheie: copii, tuberculoză, sensibilitate la medicamente, rezistență, selectarea empirică a medicamentelor antituberculoase.

Summary: Modern monitoring and evaluation of bacterial emission on the background of new micobacteria detection technologies and tuberculosis treatment schemes for respiratory tuberculosis in children.

The problem of bacterial emission in tuberculosis of respiratory sistem is a current and significant problem from a practical point of view for modern pediatric phthisiology.

Increased interest in this topic is due to the steady increase in tuberculosis (TB) cases in recent years due to drug-resistant strains of the pathogen and innovative laboratory technologies for determining the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs, as well as difficulties in microbiological diagnosis. TB and treatment tactics for sick children who do not eliminate mycobacteria. The effectiveness of empirical treatment is demonstrated.

Keywords: children, tuberculosis, drug sensitivity, resistance, empirical selection of anti-tuberculosis drugs.

Резюме: Современный мониторинг и оценка бактерио-выделения на фоне новых лабораторных технологий и схем лечения туберкулёза органов дыхания у детей.

Актуальной и практически значимой проблемой для современной фтизиатрии детского возраста является бактериовыделение при туберкулезе органов дыхания.

Повышенный интерес к данной теме обусловлен неуклонным ростом в последние годы числа случаев туберкулеза (ТБ), вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя и инновационными лабораторными технологиями определения лекарственной чувствительности МБТ, а также сложностями микробиологической диагностики ТБ и тактики лечения больных детей, не выделяющих микобактерии. Показана результативность эмпирического лечения.

Ключевые слова: дети, туберкулез, лекарственная чувствительность, устойчивость, эмпирический выбор противотуберкулезных препаратов.

Introducere.

Pentru Republica Moldova, fiind un teritoriu defavorizat din punct de vedere al epidemiologiei tuberculozei (TB) cu multirezistență a micobacteriilor (MDR MBT), în prezent, printre multitudinea de provocări actuale și de importanță capitală în problematica fiziologiei copilăriei și adulților sunt prezentate de către bacilaritate, generarea și extinderea rezistenței medicamentoase primare și dobândite (secundare) a micobacteriilor la unul, două sau mai multe medicamente, cu excepția izoniazidei (INH) și rifampicinei (RMP), precum și a (MDR) [2,11]. În același timp, cea mai mare semnificație clinică și epidemiologică este răspândirea rezistenței la cele mai eficiente medicamente principale de I-a linie - izoniazida și rifampicina.

În general este acceptat că pentru copii, fiind grupul vulnerabil al populației, pericolul epidemic este reprezentat în primul rând de "baciliferi" - pacienții cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, eliminând în mediu micobacterii din complexul tuberculos (*Mycobacterium tuberculosis* complex), a cărui proprietate comună este creșterea lentă pe mediile de cultură solide - mai mult de 2 săptămâni. În același timp, cea mai mare amenințare vine de la pacienții cu TB MDR.

În contextul celor expuse mai sus, atenția sporită a cercetătorilor față de această problemă se datorează faptului că toate programele și proiectele epidemiologice se bazează pe o evaluare a poverii TB aparatului respirator, prezența sau absența cantitativă a emisiei bacteriene și caracteristica acesteia, iar acest lucru este imposibil fără metodele de laborator [3]. Așa cum este cunoscut, metodele și principiile de organizare a diagnosticului etiologic al TB includ 3 obiective:

- asigurarea confirmării/infirmării prezenței agentului cauzal al TB în materialul patologic;
- determinarea masivității emisiei bacteriene (gradul de pericol infecțios al pacientului);
- confirmarea/infirmarea agentului patogen TB MDR.

Cu toate acestea, metodele de examinare microbiologică sunt necesare nu doar pentru identificarea pacienților cu TB, verificarea diagnosticului și determinarea nivelului de extindere a rezistenței la medicamente, dar și pentru monitorizarea și corectarea chimioterapiei și evaluarea rezultatelor acesteia. Tratamentul și controlul TB este considerat a fi mai dificil dacă infectarea copiilor cu tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la medicamentele antituberculoase ale sursei de infecție cu apariția și dezvoltarea TB cu rezistență primară. Dezvoltarea rezistenței micobacteriilor la medicamentele antituberculoase în timpul tratamentului merită o atenție specială. În primul rând, acest lucru este aplicabil în cazurile de MDR/XDR TB.

De asemenea, este necesar de menționat că diagnosticul microbiologic al TB la copii este de obicei mai dificil decât la adulți. Acest lucru se datorează adesea absenței sputei sau dificultăților în colectare sau a altor probe legate de material patologic pentru diagnostic (spălături ale căilor respiratorii, spălări bronșice, lavaj bronhoalveolar). În plus, în cazurile copiilor deseori este absentă creșterea complexului *Mycobacterium tuberculosis* sau oligobacillaritate (mai puțin de 100 de celule MBT prezente în 1 ml de specimen examinat). Astăzi, în Republica Moldova, depistarea *Mycobacterium tuberculosis* se realizează în laboratoare bacteriologice de referință și toate regiunile țării au acces la diagnostic microbiologic de înaltă calitate. Trebuie remarcat faptul că următoarele metode directe sunt utilizate pentru a detecta *Mycobacterium tuberculosis*. Tradițional, se efectuează o microscopie cu frotiu dublu cu colorație Ziehl-Nelsen pentru a detecta bacteriile acido-rezistente, metoda de însămânțare (metoda culturală pentru detectarea și identificarea micobacteriilor) pe medii nutritive solide (mediu Levenshtein-Jensen) și lichide cu cultivare în sistem automat BACTEC MGIT 960. Metodele de însămânțare permit identificarea cu 20-40% mai multe cazuri de TB cu emisie bacteriană comparativ cu metoda microscopică, precum și obținerea culturii *Mycobacterium tuberculosis* necesară pentru determinarea sensibilității la întregul spectru de medicamente antituberculoase.

Metodele de cercetare moleculară bazate pe reacția de polimerază în lanț au fost utilizate pe scară largă și oferă o eficiență înaltă în obținerea rezultatelor. De asemenea, pentru detectarea rapidă (în decurs de 2 ore) a ADN-ului *Mycobacterium tuberculosis* și determinarea susceptibilității/rezistenței la medicamente, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat, începând cu anul 2011, utilizarea testului Xpert. În legătură cu importanța crescândă a supravegherii epidemiologice a rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* la medicamentele antituberculoase și a necesității unei abordări personalizate a chimioterapiei, a crescut și necesitatea de testare a sensibilității la medicamente. A devenit posibilă corecția tratamentului în timp util conform rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente. Prin urmare, testarea sensibilității la medicamente (DS) este obligatorie pentru pacienții cu TB al căror material patologic de diagnostic conține ADN *Mycobacterium tuberculosis* sau cultură *Mycobacterium tuberculosis* (prin însămânțare).

Până în prezent, arsenalul laboratoarelor microbiologice dispun de două grupe de teste pentru aprecierea DS/DR: culturale (fenotipice) și moleculare (genetice). În același timp, la descrierea metodelor de laborator utilizate care vizează diagnosticarea infecți-

ei cu tuberculoză, trebuie subliniat că aceste tehnologii semnificativ se completează reciproc [1,10].

O atenție deosebită, un studiu detaliat și aprofundat este impus și de acel fapt că TB rezistentă la medicamente la copii se dezvoltă de obicei ca urmare a infectării cu un agent patogen rezistent, de aceea este important să se cunoască DS sursei de infecție, care permite administrarea unui tratament adecvat copilului [4,5,8].

Rezumând cele expuse, putem spune că analiza literaturii străine și a rapoartelor OMS [4,6,7,9] privind starea problemei emisiei *Mycobacterium tuberculosis* la copii și pacienții adulți cu TB organelor sistemului respirator prezintă un interes științific și practic major, crescând din an în an. Desigur, acest lucru se observă și în Republica Moldova, unde de asemenea se impune un studiu detaliat al situației epidemice și ameliorarea acțiunilor de control al acestei boli în rândul populației pediatrice.

Scopul studiului.

Prezentarea datelor științifice actuale privind frecvența și caracteristica emisiei de bacterii la copiii cu TB organelor sistemului respirator în epoca formării și extinderii nivelului de rezistență a agentului patogen la medicamente conform rezultatelor supravegherii epidemiologice și ale cercetărilor efectuate în Laboratorul Național de Referință de Microbiologie a TB al Institutului de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc” în perioada aa. 2015-2021. Evaluarea performanței clinice și demonstrarea posibilităților tacticii inovatoare (empirice) de tratament în cazurile de TB cu rezultat negativ al examenului microbiologic în materialul bronhopulmonar de diagnostic.

Material si metode.

Subiectul studiului a prezentat gradul și caracteristica emisiei de bacterii la copiii cu ”caz nou” și ”recidivă” de TB aparatului respirator. Obiectul studiului au fost acești pacienți în perioada anterior indicată.

Pentru atingerea scopului stabilit, la determinarea DS și stratificarea rezultatelor testelor de laborator s-a folosit clasificarea rezistenței la medicamente care este în vigoare din a. 2006 cu schimbări introduse în a. 2020. În același timp, s-au distins următoarele categorii de rezistență a *Mycobacterium tuberculosis*:

- monorezistentă - rezistentă la un singur medicament antituberculos (ATD);

- polirezistență - rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase, excluzând rezistența la Isoniazidă și la Rifampicină;

- multirezistență (MDR) - tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* sunt rezistente la cel puțin Rifampicina și Isoniazida.

Pre-XDR-TB: Tuberculoză cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care cuprinde definiția MDR/RR-TB și sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolonă. Acestea sunt Levofloxacin și Moxifloxacin, deoarece sunt recomandate în prezent de OMS pentru includerea în regimuri mai lungi.

TB cu rezistență extinsă la medicamente (XDR-TB): Tuberculoză cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care îndeplinesc definiția MDR/RR-TB și sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolonă și la cel puțin un medicament suplimentar din grupul A. Medicamentele din gr A includ: Lfx / Mfx, Bdq, Lzd. Prin urmare, XDR-TB este MDR/RR-TB cu rezistență la o fluorochinolonă și la cel puțin Bedaquiline sau Linezolid (sau ambele). Această definiție se va aplica în viitor oricăror medicamente din grupa A.

Pentru perioada anilor 2015-2021, 167 de copii au fost incluși în lista baciliferilor cu DS *Mycobacterium tuberculosis* stabilită, inclusiv 148 de pacienți cu tuberculoza organelor sistemului respirator diagnosticați ”caz nou” și 19 cu ”recidive” ale bolii. Separat este prezentat un grup (220) de copii, în care a fost utilizată o metodă moleculară genetică (testul Xpert) pentru a detecta prezența micobacteriilor și sensibilitatea la medicamente.

Pentru indicatorii care prezintă caracteristicile calitative s-au indicat numărul absolut și valoarea relativă procentuală (%). Recunoscând preocuparea actuală cu privire la bacilaritate, nu a fost lăsată fără atenție și una dintre problemele complexe și frecvent observate - tactica de tratament pentru TB respiratorie fără emisie bacteriană la copiii care trăiesc în focare de infecție tuberculoasă sensibilă la medicamente sau cu rezistență a sursei de infecție.

Posibilitățile de tratament eficient și sigur al TB în baza utilizării chimioterapiei empirice sunt prezentate pe exemplul de tratament în aa. 2019-2021 a 61 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 - 17 ani diagnosticat cu ”caz nou” și ”recidive” ale bolii, care nu eliminău micobacterii și au fost în contact familial sau apropiat cu un pacient adult cu TB rezistentă la medicamente - RR/MDR/XDR TB. În structura formelor clinice la acești copii a predominat TB ganglionilor limfatici intratoracici - 44 de copii (72,1%). Complexul tuberculos primar a fost stabilit la 8 pacienți, TB pulmonară infiltrativă - la 8 copii, TB diseminată - la 10 copii. Faza evolutivă cu distrucție pulmonară detectată la 4 copii.

Având în vedere absența spectrului propriu de susceptibilitate la medicamente sau a rezistenței agentului patogen la medicamentele antituberculoase principale și de rezervă, copiilor li s-a atribuit un regim de tratament empiric, ținând cont de spectrul sensibilității la medicamente ale sursei de infecție.

Rezultate.

Distribuția baciliferilor în funcție de susceptibilitate/rezistența medicamentoasă este prezentată în Tabelul 1.

în materialul patologic examinat și determinarea DS comparativ cu metodele culturale.

Având în vedere faptul cât de dificilă și uneori controversată este problema semnificației diagnosti-

Tabelul 1.

Caracteristica bolnavilor baciliferi.

Anii 2015-2021	TB cazuri noi		TB recidive		Total	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Total pacienții	148		19		167	
Sensibili la preparate linia 1	114	77,0	12	63,2	126	75,4
INH	32	21,6	7	36,8	39	23,4
RMP	25	16,9	5	26,3	30	18,0
EMB	7	4,7	1	5,3	8	4,8
Total orice rezistență	34	23,0	7	36,8	41	24,6
Mono rezistență la INH	9	6,1	2	10,5	11	6,6
Mono rezistență la RFP	2	1,4	0	0,0	2	1,2
Mono rezistență la EMB	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total mono rezistență	11	7,4	2	10,5	13	7,8
INH+RMP	16	10,8	4	21,1	20	12,0
INH+RMP+EMB	7	4,7	1	5,3	8	4,8
Total MDR	23	15,5	5	26,3	28	16,8
INH+EMB	0	0,0	0	0,0	0	0,0
RMP+EMB	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Altă rezistență	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelul 2.

Rezultatele testării sensibilității la medicamente pentru *Mycobacterium tuberculosis* prin metode moleculare genetice.

Anii 2015-2021	TB cazuri noi		TB recidive		Total	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Total pacienți	196		24		220	
Xpert Sensibili	172	87,8	20	83,3	192	87,3
Xpert rezistență	24	12,2	4	16,7	28	12,7

Prin analiza și evaluarea sensibilității la medicamente a *Mycobacterium tuberculosis* la copiii cu TB organelor respiratorii conform tab. 1, trebuie remarcat faptul că majoritatea copiilor (75,4%) cu un rezultat pozitiv al emisiei bacteriene au rămas sensibili la preparatele de linia 1. Printre tulpini rezistente la medicamentele diagnosticate, rata TB MDR a fost de 16,8%, ceea ce, desigur, indică o vulnerabilitate epidemiologică.

Conform studiului nostru, metoda moleculară genetică a fost de o importanță deosebită în identificarea *Mycobacterium tuberculosis* și determinarea SD (tabelul 2).

Rezumând rezultatele studiului, poate fi menționat că diagnosticul molecular genetic a fost mai eficient pentru detectarea *Mycobacterium tuberculosis*

ce și clinice a bacilarității la copiii cu TB sistemului respirator din focarele de infecție tuberculoasă, rezultatele studiului nostru prospectiv privind utilizarea unui regim empiric de tratament antituberculos s-au dovedit a fi foarte valoroase.

Experiența acumulată până în prezent indică faptul că regimul empiric de tratament pentru cazurile noi și recidivele de TB a sistemului respiratorii permite obținerea unei recuperări clinice și morfologice maxime a pacienților, precum și îmbunătățirea calității vieții și prevenirea riscului de reapariție a bolii în stadiile precoce de monitorizare la pacienții diagnosticați cu "caz nou" de TB. În timpul studiului, a fost confirmată afirmația deja cunoscută - eficacitatea tratamentului și prognosticul bolii depind în cele din urmă de corectitudinea selectării empirice a medicamentelor antituberculoase.

Interpretarea clinică a rezultatelor chimioterapiei și evaluarea dinamicii proceselor au arătat că eficacitatea tratamentului pacienților în regimul empiric a fost mai înaltă comparativ cu pacienții la care li sau administrat tratament conform regimurilor standard. S-a observat o accelerare evidentă a dinamicii pozitive: o reducere a timpului necesar pentru dispariția simptomelor respiratorii și de intoxicație, normalizarea leucohemogramei, resorbția modificărilor inflamatorii în țesutul pulmonar și ganglionii limfatici și închiderea cavității de distrucție. Nu poate fi neglijată și trebuie remarcată toleranța satisfăcătoare a medicamentelor antituberculoase, precum și un nivel înalt de aderență la tratament.

Concluzie.

Astfel, multidimensionalitatea bacilarității în TB sistemului respirator la copii este o problemă majoră terapeutică și de diagnostic. Trebuie remarcat în special că metodele moderne de diagnostic microbiologic genetice și molecular-genetice al TB sunt extrem de importante și solicitate, în ciuda abacilarității sau oligobacilarității la copii, deoarece permit nu doar argumentarea etiologiei procesului, ci și efectuarea de teste pentru a determina sensibilitatea la medicamente a agentului cauzal al bolii. Introducerea metodelor moleculare genetice rapide și extinderea algoritmilor de diagnostic au fost deosebit de semnificative pentru îmbunătățirea controlului extinderii tot mai largi a rezistenței la medicamente (RR/MDR/XDR) în TB la adulți și copii. În aceste condiții, au devenit relevante tactici noi de tratament a pacienților, cum ar fi selecția empirică a medicamentelor antituberculoase în efectuarea chimioterapiei.

Publicație realizată în cadrul proiectului Program de Stat 2020-2023, cu cifrul 20.80009.8007.23.

Bibliografie.

1. Crudu V., Sain D., Bortă V., *Principiile de interpretare a rezultatelor testării rezistenței M.tuberculosis prin metode molecular genetice: Xpert MTB/RIF*. Recomandări Metodice, 2016, 62p.

2. Tuberculoza la copii. Protocol clinic national, Chișinău, 2020.

3. ВОЗ. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью с на основе применения современных быстрых молекулярных методов. 2017- 27 с.;

4. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза 2017 - 208с.

5. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких, 2018; том 96. №6, с.17-20. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20.

6. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Химиотерапия туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков: новые вызовы-новые решения. Вестник ЦНИИТ, 2021; №1, с.58-64. DOI:10.7868/52587667821010076.

7. Партнеры во имя здоровья. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Международное издание, 2003, 173 с.

8. Стерликов С.А., Самойлова А. Г., Тестов В.В., Глебов К.А., Васильева И.А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких, 2018; том 96. №11, с.28-33. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33.

9. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. Под редакцией А.Э.Эргешова, Е.С. Овсянкиной, М.Ф. Губкиной. М.2019, 520 с.

10. Чумакова Е.С., Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Одинец В.С. Роль теста *GeneXpert MTB/RIF* в повышении эффективности лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом в Ставропольском крае Российской Федерации. Вестник ЦНИИТ, 2018; №1, с-76-83. DOI:10.7868/52587667818010090.

11. Яворский К.М., Александров С.М., Вильк В.В., Тудор Е.М., Доника А.Ф., Болотникова В.А., Московчук А.Ф., Брумариу А.Г., Корлотяну А.А. Современные возможности и приоритетные задачи по противодействию распространения туберкулеза в Республике Молдова (к 60-летию Института Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк». Вестник ЦНИИТ, 2019; №4, с-70-75. DOI:10.7868/52587667819040083.