

CZU: 616-002.5:579.873.21

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.12>

PROFILUL DE REZISTENȚĂ A *M. TUBERCULOSIS* LA CAZURILE SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ ÎN RAPORT CU CAZUL INDEX

Andrei CORLOTEANU, doctorand

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc"

e-mail: acorloteanu@gmail.com

Rezumat.

În articol sunt prezentate date obținute în rezultatul studierii concordanței profilului de rezistență a *M. tuberculosis* la medicamentele antituberculoase de linia I și II la cazurile secundare din focarele intradomiciliare de tuberculoză în raport cu caz index. Datele demonstrează concordanță a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) în 63,2% de cazuri perechi index-secundar, și în 40,7% cazuri perechi index-secundar la medicamentele antituberculoase de linia II. Concordanța înaltă a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I și de linia II, oferă dovezi importante pentru elaborarea regimurilor de tratare a unui contact intradomiciliar cu tuberculoză fără rezultate TSM (Testul de sensibilitate la medicamente), până la obținerea acestora, prin utilizarea unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele TSM ale cazului index, de asemenea și utilizării profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a selecta un regim de tratament preventiv a infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare.

Cuvinte cheie: tuberculoză, focar intradomiciliar, caz index, caz secundar de tuberculoză, preparate antituberculoase, tratament.

Summary. The resistance profile of *M. Tuberculosis* in secondary cases of tuberculosis in relation to the index case.

The article presents data obtained as a result of the study of the concordance of the resistance profile of *M. tuberculosis* to first- and second-line antituberculosis drugs in secondary cases from tuberculosis households in relation to the index case. The data demonstrate concordance of the first-line antituberculosis drug resistance profile (HRES) in 63.2% of index-secondary pair cases, and in 40.7% of second-line antituberculosis drug pair index-secondary cases. The high concordance of the resistance profile to first-line and second-line antituberculosis drugs provides important evidence for the development of regimens for the treatment of an indoor contact with tuberculosis without TSM (Drug Susceptibility Test) results, until they are obtained, by using a TB treatment regimen tailored to the TSM results of the index case, also using the resistance profile of the TB-DR index case to select a preventive TB treatment regimen for infected household contacts.

Keywords: tuberculosis, domestic outbreak, index case, secondary case of tuberculosis, antituberculosis preparations, treatment.

Резюме. Профиль резистентности *M. Tuberculosis* при вторичных случаях туберкулеза по отношению к индексному случаю.

В статье представлены данные, полученные в результате изучения соответствия профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда при вторичных случаях бытовых очагах туберкулеза по отношению к индексному случаю. Полученные данные демонстрируют соответствие профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам первого ряда (HRES) в 63,2% случаев пары индекс-вторичный и в 40,7% случаев пар индекс-вторичный к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Высокая согласованность профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда является важным доказательством для разработки схем лечения контактного лица с туберкулезом из бытовых очагов без результатов ТЛЧ (теста на лекарственную чувствительность) до их получения с использованием схему лечения туберкулеза, адаптированную к результатам ТЛЧ индексного случая, а также с использованием профиля резистентности индексного случая ЛУ-ТБ для выбора режима профилактического лечения туберкулеза для бытовых контактов.

Ключевые слова: туберкулез, бытовой очаг, индекс случай, вторичный случай туберкулеза, противотуберкулезные препараты, лечение.

Introducere.

Contactele intradomiciliare ale pacienților cu TB prezintă un risc înalt de a fi infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* și de a dezvolta boala TB [1]. Un diagnostic de TB drogerezistentă la cazul index face implementarea acestor practici mai dificilă. În cazul

când un contact intradomiciliar al unui caz index, în special cu TB-DR, este diagnosticat cu TB și un rezultat TSM nu este disponibil imediat, se pune întrebarea ce regim de tratament să inițieze. Situație similară apare și în absența unui specimen bacteriologic sau a unui diagnostic rapid TSM.

Scop.

Studierea concordanței profilului de rezistență a *M. Tuberculosis* la medicamentele antituberculoase de linia I și II la cazurile secundare din focarele intradomiciliare de tuberculoză în raport cu cazul index.

Material și metode.

Pentru studiarea concordanței profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I și II între pacienții cu tuberculoză caz index și caz secundar din focarele intradomiciliare de tuberculoză s-a analizat 163 cazuri secundare perechi la 138 cazuri index la preparatele antituberculoase de linia I și preparatele de linia II la 54 de cazuri secundare perechi la 32 cazuri index din focarele intradomiciliare de tuberculoză notificate în Republica Moldova în perioada anilor 2012-2016.

Sensibilitatea la medicamentele antituberculoase s-a determinat prin metoda culturală - mediul lichid (metoda BACTEC MGIT 960) mediul solid Löwenstein-Jensen, teste molecular-genetice - GeneXpert MTB/RIF, Testul GenoType MTBDR *plus* (RIF/INH) și Genotype MTBDRsl.

În cazul când rezultatele TSM ale contactului și al cazului index au fost în aceeași categorie de rezistență (de exemplu, caz index TB-MDR și contact cu TB-MDR), rezultatele au fost considerate „concordante”. În cazul că modelul TSM al unui contact a diferit în categoria de rezistență la medicamente a cazului index, contactul a fost clasificat drept „discordant”.

Rezultate.

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) s-a studiat la 163 cazuri-perechi formate din cazul index și cazul secundar de tuberculoză dezvoltat în focarul intradomiciliar de tuberculoză, în care atât cazul index și cel puțin un caz secundar au avut izolate testate. La analiza comparativă a acestora, în cea mai înaltă pondere de 63,20% (103/163) de cazuri perechi index-secundar spectrul de sensibilitate a cazului secundar a concordat cu cazul index statistic semnificativ ($\chi^2=318,673$, $p<0,001$), dintre care 29,10% (30/103) cazuri perechi cu rezistență la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, cu rezistență la HRS în 15,5% (16/103) cazuri, HES în 2,9% (3/103) cazuri, HS un caz pereche 0,9%, cu rezistență la S în 4,8% (5/103) cazuri perechi, și cu TSM sensibil la toate medicamentele antituberculoase de linia I în 29,5% (48/163) cazuri perechi, cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 318,673$; $p<0,001$).

În 36,8% (60/163) cazuri perechi index-secundar sensibilitatea la preparatele de linia I a cazului secundar nu a coincis cu cazul index. S-au determinat următoarele combinații a cazului secundar în raport cu cazul index, unde cazul index este cu *M. tuberculosis*

rezistență la toate medicamentele de linia I: rezistent HRS în 12 (7,4%) cazuri, rezistent HS în 2 (1,2%) cazuri, H rezistent în 1 (0,6%) caz, și sensibil la toate medicamentele de linia I HRES în 6 (3,7%). În cazul index cu spectrul de sensibilitate $H^R R^R E^R S^R$ profilul cazul secundar a fost HRES rezistent în 2,5% (4) cazuri, rezistent la HS în 1 (0,6%) caz pereche, HRES sensibil în 1,9% (3) cazuri. Un caz-pereche (1,6%) cazul index cu rezistență la HR dar cazul secundar cu rezistență la HS.

În cazul index cu rezistență la HES cazul secundar la cu rezistență la HRS un (0,6%) caz și în 3 (1,9%) cazuri spectrul de rezistență a coincis HES. Cazurile secundare a cazului index cu rezistență la HS au avut următoarea combinație de rezistență: câte un caz 0,6% HRES rezistent, HES, H, HRES sensibil și 2 (1,2%) cazuri cu rezistență la S și un caz spectrul a concordat cu cazul index rezistent HS (Tab. 1).

În 6 cazuri secundare HRES sensibile, cazurile perechi index au fost în câte un caz rezistent H și ES, 2 (1,2 %) cazuri cu rezistență R și 3 (1,9%) cazuri, cazul index a avut următorul spectru de sensibilitate $H^R E^R S$. În focarele cu cazul index cu rezistență la S 2 (1,9%) cazurile secundare au fost rezistențe la toate medicamentele antituberculoase de linia I HRES, 2 (1,9%) au fost sensibile la HRES, un caz (0,6%) cu rezistență E rezistent și 5 (3,0%) cazuri a corespuns spectrul de sensibilitate cu cazul index $H^R E^R S$. În cazurile index sensibile cazurile secundare perechi au fost rezistente la HRES în 6 (3,7%), în 2 (1,2%) cazuri rezistente la HRS, în câte un caz (0,6%) HS, E și S (Tab. 1).

Concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a studiat la 54 perechi index-secundar, formate din 32 cazuri index și 54 cazuri secundare de tuberculoză din focarul intradomiciliar. În 40,7% (22/54) de perechi index-secundar spectrul de sensibilitate la medicamentele antituberculoase de linia a II a corespuns. La analiza comparativă a cazului index în raport cu cazul secundar, după spectrul de sensibilitate la medicamentele de linia II fluorochinolone Ofx/Lfx, s-a determinat concordare în 70,4% (38/54) cazuri perechi cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 1169,1$; $p<0,001$), dintre care 10,5% (4/38) cazuri au fost cu rezistență la fluorochinolone. În 5,5% (3/54) cazuri perechi, cazul index a fost sensibil la fluorochinolone iar cazul secundar rezistent. Corespunderea spectrului de sensibilitate la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm a fost determinată în 68,5% (37/54) dintre cazurile perechi, cu predominarea cazurilor perechi index-secundar sensibile la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm în 66,6% (36/54). Gradul de corespundere este cu diferență statistic semnificativă ($\chi^2= 1169,1$; $p<0,001$) (Tab. 2).

Tabelul 1.

Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia I

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=163)			Chi-Square (χ^2), Valoarea p
		abs	%	% din 163	
HRES rezistent	HRES rezistent	30	58,8%	18,4	$\chi^2=$ 318,673 p<0,001
	H ^R R ^R ES ^R	12	23,5%	7,4	
	H ^R RES ^R	2	3,9%	1,2	
	H ^R RES	1	2,0%	0,6	
	HRES sensibil	6	11,8%	3,7	
		51	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R	HRES rezistent	4	16,7%	2,5	
	H ^R R ^R ES ^R	16	66,7%	9,8	
	H ^R RES ^R	1	4,2%	0,6	
	HRES sensibil	3	12,5%	1,9	
		24	100,0%		
H ^R R ^R ES	H ^R RES ^R	1	100,0%	0,6	
H ^R RE ^R S ^R	H ^R R ^R ES ^R	1	25,0%	0,6	
	H ^R RE ^R S ^R	3	75,0%	1,9	
		4	100,0%		
H ^R RES ^R	HRES rezistent	1	14,3%	0,6	
	H ^R RE ^R S ^R	1	14,3%	0,6	
	H ^R RES ^R	1	14,3%	0,6	
	H ^R RES	1	14,3%	0,6	
	HRES ^R	2	28,6%	1,2	
	HRES sensibil	1	14,3%	0,6	
		7	100,0%		
H ^R RES	HRES sensibil	1	100,0%	0,6	
HR ^R ES	HRES sensibil	2	100,0%	1,2	
HRE ^R S ^R	HRES rezistent	1	100,0%	0,6	
HRE ^R S	HRES sensibil	3	100,0%	1,9	
HRES ^R	HRES rezistent	2	20,0%	1,2	
	HRE ^R S	1	10,0%	0,6	
	HRES ^R	5	50,0%	3,0	
	HRES sensibil	2	20,0%	1,2	
		10	100,0%		
HRES sensibil	HRES rezistent	6	10,2%	3,7	
	H ^R R ^R ES ^R	2	3,4%	1,2	
	H ^R RES ^R	1	1,7%	0,6	
	HRE ^R S	1	1,7%	0,6	
	HRES ^R	1	1,7%	0,6	
	HRES sensibil	48	81,4%	29,5	
			59	100,0%	

Notă: ^R – rezistent.

Tabelul 2.

Perechi index-secundar cu rezultatele testării de sensibilitate pentru medicamentele de linia II

Caz index	Caz secundar	Perechi index-secundar (n=54)			Chi-Square (χ^2), Valoarea P
		abs	%	%	
H ^R R ^R ES ^R Am	H ^R R ^R ES ^R KmEto ^R Cm	1	100,0%	1,85	$\chi^2=$ 1169,1 p<0,001
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	2	66,7%	3,72	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R PasAmLfx	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R CsAmCm ^R	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxPasCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfx ^R Cm	2	66,7%	3,72	
	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfx ^R Cm	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCs	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCSPas	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPasCm	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCS	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R ES ^R EtoKmPas	H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCs	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	2	100,0%	3,72	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxPas	H ^R RE ^R S ^R Eto ^R OfxPasCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxCsPas ^R	H ^R RE ^R S ^R EtoOfxPasCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R EtoOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Z ^R	H ^R R ^R ES ^R EtoPas	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPas ^R Cm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R PasAm ^R LfxCm ^R	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCmZ	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R Cs	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R Ofx ^R PasCm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R CsPas	H ^R R ^R ES ^R EtoKmOfxCs	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasCm	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R OfxPasAmLfxCm	H ^R RES ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R OfxCs	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R KmOfxCsPas	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R OfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R KmOfx ^R Pas	H ^R R ^R ES ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R KmOfx ^R CsPas	H ^R RES ^R EtoKmAmLfx	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R KmOfxCs	H ^R R ^R ES ^R EtoOfxPasCm	1	100,0%	1,85	
H ^R RE ^R S ^R Eto ^R KmOfxCsPas	H ^R R ^R ES ^R Eto ^R AmLfxCm	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoAmLfxCmZ	1	33,3%	1,85	
	H ^R R ^R ES ^R EtoPas	1	33,3%	1,85	
		3	100,0%		

H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfx ^R PasAmCm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasCm	H ^R RESEtoOfxPasAmCm	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasAmCm	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxPasAmCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	1	16,7%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasAmCm	2	33,3%	3,72	
		6	100,0%		
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKm ^R OfxCs ^R Pas	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoOfxPasAmCm ^R	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKm ^R OfxCsPas ^R	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R AmLfxCmZ	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCs	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R KmOfxPas	1	100,0%	1,85	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCsPas	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	2	100,0%	3,72	
H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCsPasAm	H ^R R ^R E ^R S ^R Eto ^R OfxAmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoKmOfxCsPasAm	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%		
HRESZ	H ^R R ^R E ^R S ^R EtoAmLfxCm	1	50,0%	1,85	
	HRESZ	1	50,0%	1,85	
		2	100,0%	1,85	
Total perechi		54			

Notă: R – rezistent.

Printre cazurile index, cazuri cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II s-a determinat în 25,0% (8/32 caz index) și 18,5% (10/54) printre cazurile secundare. Caz index cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II fără caz secundar cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II în pereche, a fost diagnosticat în 7,4% (4/32) cazuri dintre care 75,0% (3/4) sunt cu rezistență la injectabile de linia II. Cazuri cu rezistență la fluoroquinolone/injectabile de linia II printre cazurile secundare fără asociere cu caz index s-a determinat în 50,0% (5/10) cazuri, toate cu rezistență la fluoroquinolone. Corespunderea profilului cu rezistență pentru fluoroquinolone/injectabile de linia II la cazurile perechi index-secundar s-a determinat în 9,2% (5/54) cazuri, dintre care cu rezistență la injectabile de linia II a corespuns un caz (1,85%).

Spectrul de sensibilitate la Eto la cazurile perechi a corespuns în 55,5% (30/54) de cazuri, dintre care 53,3% (16/30) cazuri perechi cu rezistență la Eto. Caz index rezistent la Eto și cazul secundar sensibil, s-a remarcat în 20,3% (11/54) cazuri.

Discuții.

Contactele intradomiciliare ale pacienților cu TB prezintă un risc înalt de a fi infectați cu Mycobacterium tuberculosis și de a dezvolta boala TB [1].

Gradul de contagiozitate a persoanei bolnave de TB, contactul cu sursa de infecție, condițiile de viață supraaglomerate crește riscul de transmitere a TB [2]. Persoanele care contactează în cadrul familiei cu un bolnav de TB sunt supuse unui risc mai mare decât cele ce contactează ocazional cu sursa de infecție [3]. Riscul unei persoane, care a contactat cu sursa de infecție, de a se îmbolnăvi depinde de contagiozitatea pacientului cu TB, de durata și proximitatea contactului [4], și sensibilitatea persoanei care a contactat [5].

Mycobacterium tuberculosis se transmite în cea mai mare parte prin nucleole de picături produse în timpul tusei, vorbirii, cântului sau strănutului [6]. Cel mai important factor de risc în dezvoltarea TB activă îl reprezintă contactul cu cazul de TB care prezintă frotiu pozitiv [7]. Densitatea bacililor în frotiul de spută este un factor de risc semnificativ în transmiterea M. tuberculosis [7, 8, 9].

La analiza proporției de contacte din focarul intradomiciliar ale căror rezultate ale testului de sensibilitate la medicamente de linia I sunt în concordanță cu cele ale cazului index cu tuberculoză, în cea mai înaltă pondere de 63,20% (103/163) de cazuri perechi index-secundar spectrul de sensibilitate a cazului secundar a concordat cu cazul index, dintre care 29,10% (30/103) cazuri perechi cu rezistență la toate medica-

mentele antituberculoase de linia I HRES, cu rezistență la HRS în 15,5% (16/103) cazuri, HES în 2,9% (3/103) cazuri, HS un caz pereche 0,9%, cu rezistență la S în 4,8% (5/103) cazuri perechi, și cu TSM sensibil la toate medicamentele antituberculoase de linia I în 29,5% (48/163) cazuri perechi. În altă ordine de idei, din 51 de perechi cazuri index-secundar unde cazul index este cu spectrul HRES rezistent, cazul secundar a concordat cu rezistența la H și R în 82,35% (42/51) cazuri, dintre care 58,8% (30/51) izolatele au concordat cu cazul index pentru rezistență la toate preparatele de linia I (HRES). Datele din literatură relatează concordanță variată a rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente de linia I a cazului secundar în raport cu cele ale cazului index cu tuberculoză. Chiang SS și coaut. (2021) relatează concordanța profilului de rezistență între cazuri secundare și cazurile index ale acestora în 54,3% [10]. Parr JB, ș.a. (2014) au studiat concordanța spectrului de rezistență pentru izoniazidă, rifampină, etambutol, streptomycină și pirazinamidă la 112 perechi intradomiciliare index-contact, dintre 758 contacte intradomiciliare cu caz index cu tuberculoză MDR confirmată. Conform datelor obținute de autori, dintre contactele intradomiciliare care au dezvoltat tuberculoză, 88,4% (99) cazuri au avut izolate rezistente la izoniazidă și rifampină, iar 41 de contacte (36,6%) au avut izolate cu rezultate care erau în concordanță cu izolatele cazului index pentru etambutol, streptomycină și pirazinamidă [11]. Un alt studiu atestă 43,7% contacti din focarele intradomiciliare cu caz index MDR-TB au fost diagnosticați cu MDR-TB și cu rezultat TSM în concordanță cu cazul index MDR-TB. Discordanță s-a relatat în 31,3% cazuri, care au fost diagnosticate cu XDR-TB și 6,3% au fost sensibile sau cu monorezistență [12]. Cinci din șase contacte de cazuri index MDR-TB și nouă din nouă contacte de cazuri index cu TB sensibilă care au dezvoltat TB au avut aceleași profiluri de sensibilitate ca și cazurile index. Izolatul unui contact al unui caz index MDR-TB a fost pe deplin sensibil la medicamentele [13].

Concordanța HR substanțial mai mare decât concordanța globală a rezistenței la medicamente poate fi argumentată prin discordanța în profilul complet de rezistență la medicamente care ar putea fi datorat reproductibilității și fiabilității mai scăzute a TSM pentru anumite medicamente, inclusiv pirazinamidă, etambutol și streptomycină [14, 15].

Printre cazurile index ale căror izolate au fost rezistente la toate cele 4 medicamente antituberculoase de linia I, contactele perechi au avut în 11,8% (6/51) izolate sensibile la toate preparatele antituberculoase de linia I și 10,2% (6/59) contacte ale cazului index sensibil pentru HRES, cazul secundar este cu izolate rezistente la toate preparatele antituberculoase de linia

I, și izolate care au fost sensibile la unul sau mai multe dintre aceste medicamente.

În literatura de specialitate este relatat cu privire la prevalența cazurilor cu rezistență la preparatele de linia II, însă insuficient este elucidată concordanța spectrului de sensibilitate a cazului secundar în raport cu cazul index.

În studiul realizat, concordanța profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia II s-a atestat în 40,7% (22/54) de perechi index-secundar. La analiza comparativă a cazului index în raport cu cazul secundar, după spectrul de sensibilitate la medicamentele de linia II fluorochinolone Ofx/Lfx, s-a determinat concordanță în 70,4% (38/54) cazuri perechi, dintre care 10,5% (4/38) cazuri au fost cu rezistență la fluorochinolone. În 5,5% (3/54) cazuri perechi, cazul index a fost sensibil la fluorochinolone iar cazul secundar rezistent. Corespunderea spectrului de sensibilitate la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm a fost determinată în 68,5% (37/54) dintre cazurile perechi, cu predominarea cazurilor perechi index-secundar sensibile la medicamentele injectabile de linia II Am/Km/Cm în 66,6% (36/54). Caz index cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II fără caz secundar cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II în pereche, a fost diagnosticat în 7,4% (4/32) cazuri dintre care 75,0% (3/4) sunt cu rezistență la injectabile de linia II. Cazuri cu rezistență la fluorochinolone/injectabile de linia II printre cazurile secundare fără asociere cu caz index s-a determinat în 50,0% (5/10) cazuri, toate cu rezistență la fluorochinolone. Corespunderea profilului cu rezistență pentru fluorochinolone/injectabile de linia II la cazurile perechi index-secundar s-a determinat în 9,2% (5/54) cazuri, dintre care cu rezistență la injectabile de linia II a coprespus un caz (1,85%). Un studiu atestă concordanță în spectrul de rezistență a cazurile secundare din focarele intradomiciliare cu caz index XDR-TB, în 59,4%. În 25,0% cazuri au fost diagnosticate cu MDR-TB și 6,3% au fost sensibile sau cu monorezistență, care au fost considerate discordante față de cazurile lor index deoarece aveau rezultate TSM diferite [12].

Aceste variații ale rezistenței la medicamentele antituberculoase între diferitele studii din diferite țări ar putea fi atribuite diversității metodelor de diagnosticare utilizate, respectării slabe a tratamentului în rândul pacienților, dimensiunii loturilor examinate, confecției TB/HIV, managementului de caz al pacienților cu TB-DR și alte cauze [16, 17, 18, 19, 20].

Concluzii

Rezultatele obținute în cadrul studiului constată concordanță a profilului de rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I (HRES) în 63,2% de

cazuri perechi index-secundar, și în 40,7% de perechi a avut același profil de sensibilitate pentru medicamentele antituberculoase de linia II. Rezultatele obținute oferă dovezi importante pentru a susține practica de elaborare a strategiei de tratament a unui contact intradomiciliar cu TB până la obținerea rezultatelor TSM prin utilizarea unui regim de tratament antituberculos adaptat la rezultatele TSM ale cazului index, de asemenea și utilizării profilului de rezistență al cazului index TB-DR pentru a selecta un regim de tratament preventiv a infecției tuberculoase pentru contactele intradomiciliare. Discordanța spectrului de rezistență confirmă necesitatea testării sensibilității la medicamentele antituberculoase pentru cazurile secundare întru optimizarea schemelor de tratament și secvențierii genomului *M. tuberculosis* pentru confirmarea sursei (intra-; extradomiciliară), excluderea fenomenului de heterorezistență și alte cauze.

Bibliografie

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. *Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J. 2013; 41(1):140–56.
2. Sinfield R., M. Nyirenda, S. Haves, et al. *Risk factors for TB infection and disease in young childhood contacts in Malawi*, Annals of Tropical Paediatrics, vol. 26, no. 3, pp. 205–213, 2006
3. Marais B.J., R. P. Gie, H. S. Schaaf et al. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, vol. 8, no. 4, pp. 392–402, 2004
4. Fok A, Numata Y, Schulzer M, et al. *Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies*. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 480–492.
5. Yim J, Selvaraj P. Genetic susceptibility in tuberculosis. Respirology. 2010; 15:241–256.
6. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Bilthoven, The Netherlands: RIVM, 2011. http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Tuberculose Accessed June 2012.
7. Liu E, Cheng S, Wang X, Hu D, Zhang T, Chu C. *A systematic review of the investigation and management of close contacts of tuberculosis in China*. J Public Health (Oxf). 2010 Dec;32(4):461–6.
8. Loredó C, Cailleaux-Cezar M, Efron A, de Mello FC, Conde MB. *Yield of close contact tracing using two different programmatic approaches from tuberculosis index cases: a retrospective quasi-experimental study*. BMC Pulm Med. 2014 Aug 7;14:133.
9. Godoy P, Caylà JA, Carmona G, Camps N, Álvarez J, Rodés A, Altet N, Pina JM, Barrabeig I, Orcau À, Parron I, Alsedà M, March J, Follia N, Minguell S, Domínguez À; *Working Group on Study of Contacts of Tuberculosis Patients of Catalonia (FIS 04/2109)*. *Immigrants do not transmit tuberculosis more than indigenous patients in Catalonia (Spain)*. Tuberculosis (Edinb). 2013 Jul;93(4):456–60.
10. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, Rubenstein D, Seddon JA, van de Water BJ, Lindeborg MM, Becerra MC, Yuen CM. *Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2021 Jul 15;73(2):250–263
11. Parr JB, Mitnick CD, Atwood SS, Chalco K, Bayona J, Becerra MC. *Concordance of resistance profiles in households of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):392–5.
12. Vella V, Racalbuto V, Guerra R, Marra C, Moll A, Mhlanga Z, Maluleke M, Mhlope H, Margot B, Friedland G, Shah NS, Gandhi NR. *Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Sep;15(9):1170–5, i.
13. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, Canedo Rocha LM, Debanne S, Talbot E, Dietze R. *Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2001 Apr;5(4):321–8.
14. Horne DJ, Pinto LM, Arentz M, Lin SY, Desmond E, Flores LL, Steingart KR, Minion J. *Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs*. J Clin Microbiol. 2013 Feb;51(2):393–401.
15. World Health Organization. *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2018.
16. Yonge, Shadrack A., et al. *Drug susceptibility patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from tuberculosis patients in Coastal Kenya*. Journal of Tuberculosis Research 5.4 (2017): 201–219.
17. Monde N, Munyeme M, Chongwe G, Wensman JJ, Zulu M, Siziya S, Tembo R, Siame KK, Shambaba O, Malama S. *First and Second-Line Anti-Tuberculosis Drug-Resistance Patterns in Pulmonary Tuberculosis Patients in Zambia*. Antibiotics (Basel). 2023 Jan 12;12(1):166.
18. Mvelase, N.R., Balakrishna, Y., Lutchminarain, K., Mlisana, K. *Evolving rifampicin and isoniazid mono-resistance in a high multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis region: A retrospective data analysis*. BMJ Open 2019, 9, e031663.
19. Sulis, G.; Pai, M. *Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore*. PLoS Med. 2020, 17, e1003023.
20. Maharjan, S., Singh, A., Khadka, D.K., Aryal, M. *Drug Resistance Pattern in Pulmonary Tuberculosis Patients and Risk Factors Associated with Multi-Drug Resistant Tuberculosis*. J. Tuberc. Res. 2017, 5, 106–117.