

PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE TUBERCULOZEI ÎN COINFEȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Evelina LESNIC¹, Alina MALIC¹, Adriana NIGULEANU¹, Tatiana OSIPOV¹, Igor IVANEȚ¹, Serghei GHINDA²

¹Disciplina de pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Republica Moldova

²Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc, Republica Moldova

Rezumat

Infecția cu HIV determină cea mai severă imunosupresie, fiind un factor de risc major pentru îmbolnăvirea de TB. Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților evolutive ale pacienților cu TB în contextul infecției cu HIV, luând în considerare gradul de imunosupresie, cu scopul de a oferi recomandări pentru îmbunătățirea managementului clinic. S-a realizat o cercetare prospectivă selectivă, în care au fost incluși 86 de pacienți cu TB, distribuiți în eșantionul de studiu care a cuprins 38 de cazuri cu TB, diagnosticată pe fondul sindromului de imunodeficiență achiziționată (SIDA), stabilită conform nivelului $CD4+ \leq 200/\mu L$, și eșantionul de control cu 48 de cazuri de TB cu $CD4+ \geq 200/\mu L$. Factorii de risc pentru dezvoltarea TB în contextul SIDA au fost: reședința rurală, nivelul redus de școlarizare, patologii psihice și tulburările comportamentale. Succesul terapeutic a fost diminuat, iar rata deceselor a fost mare în ambele grupuri de pacienți, fapt ce relevă impactul condițiilor asociate infecțiilor de bază. În calitate de recomandări se sugerează că screeningul asociat pentru TB și HIV trebuie efectuat la toate grupurile social vulnerabile, urmat de aplicarea măsurilor de prevenție primară și de abordarea terapeutică individualizată.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, HIV, rezultat terapeutic

Summary

The clinical peculiarities of tuberculosis in co-infection with human immunodeficiency virus infection

HIV infection causes the most severe immunosuppression, considered the major risk factor for TB. The purpose of the study was to evaluate the clinical characteristics of patients with TB-HIV co-infection according to the level of the immune deficiency in order to establish recommendations to improve the clinical case-management. A prospective, selective research that included 86 patients with TB distributed in the study group which included 38 cases with TB evolved on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), established according to the level of $CD4+ \leq 200/\mu L$ and the control group with 48 TB cases with $CD4+ \geq 200/\mu L$. Risk factors for TB on AIDS were: rural residence, low level of education and mental disorders. Treatment success was low and the death rate was high in both groups, showing the impact of other associated conditions. As recommendations was established that the complex screening for TB and HIV should be performed in all social-vulnerable groups, fortified by the primary prevention and individualized therapeutic approach.

Keywords: tuberculosis, HIV, treatment outcome

Резюме

Клинические особенности туберкулеза при сочетании с инфекцией с вирусом иммунодефицита человека

ВИЧ-инфекция вызывает наиболее тяжелую иммуносупрессию и является основным фактором риска заболевания туберкулезом (ТБ). Цель исследования составило оценить клинические особенности больных ТБ, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией в соответствии с уровнем иммунодефицита для выработки рекомендаций по улучшению клинического ведения. Проведено проспективное исследование, включающее 86 больных ТБ, распределенных в группу исследования, включающую 38 больных ТБ с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), установленного по уровню $CD4+ < 200/\mu L$ и контрольная группа с 48 больных ТБ с $CD4+ \geq 200/\mu L$. Факторами риска развития ТБ при СПИД были: проживание в сельской местности, низкий уровень образования, психические патологии. Доля излеченных была понижена, а уровень смертности был высоким в обеих группах, что отражает влияние других факторов, связанных с основными инфекциями. В качестве рекомендаций предлагается комбинированный скрининг на ТБ и ВИЧ во всех социально уязвимых групп населения, подкрепленный применением мер первичной профилактики и индивидуализированным терапевтическим подходом.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, результат лечения

Introducere

Tuberculoza (TB) reprezintă o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate la nivel global [1]. Pandemia de COVID-19 a determinat o reducere a notificării cazurilor de TB de la 7.1 milioane de cazuri în 2019 la 5.8 milioane în 2020, reprezentând o reducere de 18% [2]. Cel mai mult au fost afectate India, Indonezia și Filipine din cauza barierelor în accesarea serviciilor medicale. Reducerea numărului de cazuri notificate s-a asociat cu creșterea numărului de cazuri nediagnosticate cu TB și coinfectate cu HIV, netratate, cât și cu creșterea mortalității și exinderea transmiterii infecțiilor în comunitate [2]. Se estimează că în 2021, numărul de decese în rândul pacienților cu TB a fost de 1.4 milioane printre persoanele HIV-negative și 187.000 la persoanele HIV-pozitive [3].

Reducerea netă a notificării cazurilor de TB în 2021 comparativ cu 2015 a fost de doar 10%, fiind doar o jumătate din indicatorul milestone al Strategiei End TB, care pune accent pe soluționarea multisectorială a factorilor care influențează sănătatea: sărăcia, subnutriția, fumatul, infecția cu HIV și diabetul [3]. În cadrul reuniunii de rang înalt a Națiunilor Unite în anul 2023, s-a menționat că tratamentul chimiopreventiv pentru infecția tuberculoasă trebuia să acopere 6 milioane de persoane HIV-pozitiv în perioada 2018-2022. Cu toate acestea, s-au administrat în final 10.3 milioane de cure chimiopreventive, depășind cu 180% estimările inițiale [4].

Infecția cu HIV reprezintă cea mai severă formă de imunosupresie și este considerată un factor de risc major pentru infecția și îmbolnăvirea de TB, care este de 16-31 de ori mai mare comparativ cu persoanele cu statut HIV negativ [1]. Progresarea infecției tuberculoase latente spre boala activă se desfășoară în proporție de 37% în primele 6 luni de la prima expunere și de 2-5% în următorii 2 ani. La persoanele cu HIV, TB poate să apară în orice stadiu clinic, indiferent de nivelul celulelor CD4+, însă este cel mai frecvent diagnosticată în stadiile avansate, când imunitatea este grav compromisă. Conform ghidului CDC, infecția cu HIV parcurge câteva stadii clinice, clasificate în funcție de numărul de celule CD4+: stadiul I corespunde cu nivelul CD4+ >500/μL; stadiul II are nivelul CD4+ între 200 și 500/μL, iar stadiul III are un număr CD4+ ≤200/μL [1]. Sindromul imunodeficienței achiziționate (SIDA) se constată atunci când numărul de CD4+ este ≤200/μL și/sau se depistează cel puțin o infecție oportunistă. În absența unui tratament antiretroviral, SIDA se dezvoltă de obicei într-un interval de 8-10 ani de la infectarea inițială cu HIV, manifestându-se predominant prin TB evolutivă și simptomatologia infecțiilor oportuniste [5]. Germenii oportuniști care cauzează cel mai frecvent infecții pe fundal de SIDA se numără: *Pneumocystis jiroveci*, micobacteriile atipice, polyomavirusurile umane (virusul JC și BK), virusurile herpetice, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium parvum*, *Candida albicans* și germeni patogeni sunt *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii* și *Salmonella enterica*. Pneumonia cu *P. jiroveci* prezintă cele mai mari dificultăți de diagnostic diferențial cu TB pulmonară din cauza aspectului clinico-radiologic asemănător. Totuși, criteriul microbiologic, respectiv depistarea bacililor acido-alcoolo-rezistenți (BAAR) la colorația Ziehl-Neelsen al sputei, reprezintă o dovadă sugestivă pentru diagnosticul TB pulmonare, în

timp ce identificarea corpusculilor intrachistici sub formă de puncte albastrii în lavajul bronho-alveolar caracteristice pentru *P. jiroveci* este considerată standardul de aur pentru diagnosticul etiologic al acestor patologii [6].

În contextul epidemiologic actual din Republica Moldova, ponderea co-infecției TB/HIV la cazurile noi și recidive de TB în 2018 a fost de 8,2%, totalizând 248 de cazuri de tuberculoză diagnosticate la persoanele infectate cu HIV [7]. Conform protocolului clinic național (PCN)-123, toți adulții cu statut HIV pozitiv sunt supuși anual unui examen radiologic, iar copiilor li se efectuează testul cutanat la tuberculină. În dependență de rezultatele investigațiilor clinice și de laborator, se decide administrarea tratamentului antituberculos sau chimiopreventiv, în funcție de caz. De asemenea, pacienții diagnosticați cu TB activă, sunt consiliați și testați la markerii HIV, prin testul Elisa pentru determinarea antigenului p24 și testul rapid pentru detectarea anticorpilor [6]. Studiile operaționale efectuate în Republica Moldova au demonstrat că infecția cu HIV netratată reprezintă principala cauză a decesului pacienților cu TB, din cauza evoluției sale rapid progresive, care duce la deteriorarea tuturor funcțiilor vitale. Cu toate acestea, relația dintre aceste fenomene și gradul de imunosupresie nu a fost stabilită [8].

Scopul acestui studiu a fost de a evalua particularitățile evolutive ale pacienților diagnosticați cu TB pe fundalul infecției cu virusul imunodeficienței umane, în vederea formulării de recomandări pentru îmbunătățirea managementului clinic în aceste cazuri.

Materiale și metode

S-a efectuat o cercetare descriptivă, structurată ca un studiu prospectiv selectiv și longitudinal, care a inclus un eșantion de 86 de pacienți diagnosticați cu TB și coinfectați cu HIV. Pentru a atinge scopul propus, au fost utilizate diverse metode de cercetare, precum: istorică, epidemiologică, de observare directă, de analiză a documentației, statistică, matematică și comparativă.

Criteriile de includere în cercetare au fost următoarele: a) diagnosticul de TB cu localizare pulmonară și/sau extrapulmonară; b) înregistrarea TB s-a produs în perioada 2022-2023 în instituțiile medico-sanitare publice ale mun. Chișinău, pacienții fiind spitalizați în subdiviziunile clinice ale Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie; c) acordul informat semnat. Lotul general care a întrunit criteriile de includere a

fost divizat în 2 eșantioane: 1) eșantionul de studiu (ES), alcătuit din 38 de pacienți diagnosticați cu TB pe fundalul SIDA, confirmată prin numărul celulelor CD4+ mai mic decât 200/ μ L și 2) eșantionul de control (EC), format din 48 de pacienți cu un număr de celulele CD4+ mai mare de 200/ μ L. Diagnosticul de TB a fost stabilit în conformitate cu recomandările OMS în baza criteriilor clinice (prezența semnelor clinice ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar), radiologice (pentru localizarea pulmonară - patternul opacităților infiltrative, nodulare, destrucțiilor și hilului lărgit) și microbiologice (microscopia sputei la BAAR, GeneXpert MTB/Rif, cultura pe mediile convenționale). S-au aplicat următoarele definiții stipulate în PCN-123: localizare (pulmonar/extrapulmonară), tipul de caz (caz nou/retratament), statut microbiologic (pozitiv/negativ) în conformitate cu recomandările OMS stabilite în PCN-123 „Tuberculoza la adult” [9]. De asemenea, s-au utilizat definițiile din PCN – 211 „Infecția cu HIV la adult și adolescent” privind stadializarea clinică a infecției cu HIV de la stadiul asimptomatic până la stadiul SIDA conform cel puțin unei afecțiuni caracteristice și a gradării imunodeficienței în funcție de numărul de celule CD4+/ μ L [10]. Metodele de investigare utilizate în cadrul studiului au fost: examenul radiologic și tomografia plană a toracelui în două proiecții; examenul microbiologic al sputei (bacterioscopia sputei la colorația Ziehl-Neelson pentru depistarea BAAR și colorația Giemsa pentru *P. jiroveci*), examenul bacteriologic (cultura pe mediul clasic solid Lowenstein-Jensen), metoda molecular genetică (GeneXpert MTB/Rif și/sau GeneXpert MTB/Rif ultra). De asemenea, au fost realizate și alte investigații, după cum urmează: analiza generală a sângelui, analiza urinei, examenul biochimic al serului (transaminazele, ureea, creatinina, lactat dehidrogenaza), testele la marcherii HIV (Elisa pentru antigenul p24, test rapid pentru anticorpi, dozarea încărcăturii virale).

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat prin metode de analiză variațională, iar materialul acumulat a fost supus unei verificări cantitative și calitative, după care s-a procedat la repartizarea materialului în grupuri simple și complexe. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului *t Student*. Semnificativ a fost determinată de valoarea $p < 0,05$. Pentru gradarea riscului, s-a efectuat regresia multiplă liniară (RML).

Rezultate

Analizând particularitățile biologice ale pacienților din eșantioanele selectate, s-a constatat că eșantionul de studiu (ES) a inclus 20 de bărbați

(52.6%) și 18 femei (47.4%), cu un raport bărbați/femei (B/F) de 1,1/1. În eșantionul de control (EC), bărbații au constituit 31 (64.1%) și femeile 17 (35.4%), cu un raport B/F de 1.7/1. A fost evidentă o predominare nesemnificativă a bărbaților în EC comparativ cu ES. Distribuind pacienții în grupuri de vârstă conform clasificării OMS, s-a observat o predominare semnificativă a grupului cu vârsta între 25 și 34 de ani, precum și a grupului cu vârsta peste 65 ani în EC, respectiv 12 pacienți (25%) 4 (10.5%) și 0 vs. 4 (8.3%). Regrupând pacienții în două categorii de vârstă, de până și peste 45 de ani, s-a constatat o predominare semnificativă a celor de până la 45 de ani în ES (21 pacienți, 53.7%) comparativ cu EC (18 pacienți, 41.5%) și a celor de peste 45 de ani în EC (30 pacienți, 62.5%) în comparație cu ES (17 pacienți, 44.7%) ($p < 0.05$). La analiza regresiei multiple liniare (RML), vârsta de până la 45 de ani s-a determinat a fi un factor de risc mic de îmbolnăvire de TB pe fundal de SIDA OR=1.30 (95%ÎI: 0.6-2.93). Evaluând reședința pacienților, s-a observat că locuitorii mediului urban au predominat semnificativ în EC (64.6%) vs. 16 (42.1%), în timp ce locuitorii mediului rural au prevalat în ES: 18 (47.4%) vs. 12 (25%) în EC, cu același prag de semnificație statistică ($p < 0.05$). Prin intermediul analizei statistice efectuată prin RML, s-a stabilit că reședința rurală a reprezentat un factor de risc mediu pentru dezvoltarea TB pe fundal de SIDA, evaluat cu OR=2.2 (95%ÎI: 1.07-5.74). De menționat că fiecare al zecelea pacient din ambele eșantioane a fost fără un loc de trai stabil (FLT). Aceste constatări și date sunt prezentate în detaliu în tabelul 1.

Evaluând statutul socioeconomic al bolnavilor investigați, am constatat că bolnavii neangajați, care nu dispuneau de o sursă financiară proprie de existență, au predominat ușor în ES, în număr de 21 (55.3%) față de 20 (41.7%) din EC. Pacienții cu statut de persoane care beneficiază de surse financiare bugetare non-salariale, precum alocații sociale pentru pensie și dizabilitate, au predominat nesemnificativ în EC (16 pacienți, 33.3%) față de ES (9 pacienți, 23.7%). Analiza statistică prin RML a stabilit că statutul economic vulnerabil (care include neangajați, persoane cu dizabilități, pensionari) a reprezentat un factor de risc mic pentru dezvoltarea TB pe fundal de SIDA, cu OR=1.35 (95%ÎI: 0.83-1.34). Pacienții cu nivel redus de școlarizare au predominat statistic semnificativ în ES (21 de persoane, 55.3%) comparativ cu EC (15 pacienți, 31.2%), ($p < 0,05$) și a constituit un factor de risc mediu de îmbolnăvire OR=2.71 (95%ÎI: 1.23-6.54).

Tabelul 1

Distribuția conform particularităților biologice și reședinței (%)

Indicatori	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	Valoarea P
Bărbați	20 (52.6±8.1)	31 (64.6±6.9)	>0.05
Femei	18 (47.4±8.1)	17 (35.4±6.9)	>0.05
18-24 ani	1 (2.6±2.1)	2 (4.2±2.9)	>0.05
25-34 ani	4 (10.5±4.6)	12 (25.0±6.3)	>0.05
35-44 ani	12 (31.6±7.5)	16 (33.3±6.8)	>0.05
45-54 ani	16 (42.1±8.1)	8 (16.7±5.7)	>0.05
55-64 ani	5 (13.2±5.5)	6 (12.5±4.8)	>0.05
65+	0	4 (8.3±5.4)	>0.05
urban	16 (42.1±8.1)	30 (62.5±6.9)	>0.05
rural	18 (47.4±8.1)	12 (25.0±6.2)	<0.05
FLT	5 (13.1±5.4)	6 (12.5±4.8)	>0.05

Notă: n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student; Es-eroarea standard.

Pacienții cu tulburări mentale și de comportament au predominat în ES (16 pacienți, 42.1%) față de EC (9 pacienți, 18.7%). Același rezultat este valabil și în cazul pacienților cu alcoolism cronic, unde ES a avut 12 pacienți (31.5%) comparativ cu EC care a inclus doar 6 pacienți (12.5%), la același nivel de semnificație statistică ($p < 0.05$). Utilizatorii de droguri au reprezentat o proporție mai mică, fiind în număr de 2 (5.3%) în eșantionul cu SIDA.

Ambele condiții patologice, și anume tulburările mentale cu $OR = 2.96$ (95% CI : 1.13-7.74) și alcoolismul cronic cu $OR = 3.23$ (95% CI : 1.42-6.11) au constituit factori de risc mare pentru dezvoltarea TB pe fundal de SIDA. Factorii cu risc social și epidemiologic, precum istoricul de detenție, revenirea recentă din migrație și contactul tuberculos, au fost stabiliți cu o pondere mică și egală în ambele eșantioane. Tabagismul activ s-a depistat la majoritatea pacienților din ambele eșantioane, iar diabetul zaharat, care este o comorbiditate cu risc imunosupresiv asociat, a fost diagnosticat la fiecare al zecelea pacient din ambele eșantioane (tabelul 2).

Studiind particularitățile de depistare ale bolnavilor investigați, am constatat că personalul medical din instituțiile de asistență medicală primară (AMP) a contribuit la depistarea majorității pacienților din ambele eșantioane, cu o predominare semnificativă în EC (41 de pacienți, 72,3%) în comparație cu 14 bolnavi (52%) în ES. Specialiștii ftiziopneumologi sau infecționiștii au depistat semnificativ mai frecvent

pacienții din ES - 24 (58.0%) vs 7 (27.7%), în EC. Depistarea precoce a TB la pacienții cu o simptomatologie evolutivă de până la o lună s-a observat doar în EC, în 9 cazuri (18,7%). Întregul ES a fost depistat având o simptomatologie evolutivă mai îndelungată de o lună. Toți pacienții din ambele eșantioane prezentau tuse cu expectorații muco-purulente, iar un număr limitat de cazuri avea hemoptizii și dureri toracice. Semnele clinice ale sindromului de intoxicație, precum scăderea în greutate, astenia, inapetența/anorexia, s-a stabilit la toți pacienții investigați, în timp ce febra sau subfebrilitatea și transpirațiile profuze au predominat semnificativ în ES - 15 (31,2%) față de 3 (7,9%) cazuri în EC. Subnutriția, inclusiv cașexia ($IMC < 19 \text{ kg/m}^2$), s-a constatat la toți pacienții ES, și doar la fiecare al doilea bolnav din EC (tabelul 3).

Localizarea pulmonară a procesului tuberculos a predominat nesemnificativ în EC - 38 (79,1%) comparativ cu 25 (66.8%) în ES, iar forma diseminată, inclusiv generalizată, care include două localizări extrapulmonare și una pulmonară, a predominat în ES 10 cazuri (26.3%) vs. 6 (12.5%) în EC. Ponderea cazurilor microscopic pozitive, cu pericol epidemiologic de extindere a infecției în comunitatea sănătoasă, a fost similară în ambele eșantioane, iar rezultatele pozitive obținute la însămânțare pe mediile culturale au fost nesemnificativ mai mari în EC - 18 (37.5%) vs. 11 (29.4%). Tuberculoza rifampicin/multidrog rezistentă s-a constatat într-un număr mai mare de cazuri în EC

Tabelul 2*Evaluarea cazurilor conform statutului socioeconomic*

Indicatori	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Angajat	8 (21.1±6.6)	12 (25.0±6.2)	>0.05
Neangajat	21 (55.3±8.1)	20 (41.7±41.7)	>0.05
Cu dizabilități	4 (10.5±4.9)	6 (12.5±4.8)	>0.05
Pensionat	5 (13.1±5.4)	10 (20.8±5.8)	>0.05
Nivel jos de școlarizare	21 (55.3±8.1)	15 (31.2±6.9)	>0.05
Tulburări comportamentale/boli psihice	16 (42.1±8.1)	9 (18.7±5.6)	<0.01
Istoric de migrație	5 (13.1±5.6)	8 (16.7±5.4)	>0.05
Istoric de detenție	3 (7.9±4.5)	4 (8.3±3.9)	>0.05
Contact tuberculos	5 (13.1±5.4)	8 (16.7±5.4)	>0.05
Tabagism activ	32 (84.2±5.9)	41 (85.5±5.1)	>0.05
Alcoolism cronic	12 (31.5±7.5)	6 (12.5±4.8)	<0.01
Diabet zaharat	4 (10.5±4.9)	6 (12.5±4.8)	>0.05

Notă: n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student; Es-eroarea standard.

Tabelul 3*Depistarea și semnele clinice principale*

Indicator	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Asistența medicală primară	14 (52.0±7.8)	41 (85.5±5.1)	>0.05
Ftiziopneumolog /alți specialiști	24 (58.0±7.8)	7 (14.6±5.1)	>0.05
Precoce depistat (până la 30 de zile)	0	9 (18.7±5.6)	<0.001
Tardiv depistat (până la 30 de zile)	38 (100±0)	38 (84.6±79.1)	<0.001
Tuse cu expectorații muco-purulente	38 (100±0)	65 (100 ±0)	>0.05
Hemoptizii	5 (13.1±5.4)	8 (16.7±5.4)	<0.001
Dureri toracice	3 (7.8±4.3)	4 (8.3±3.9)	>0.05
Subnutriție/cașexie/wasting sindrom	38 (100±0)	28 (58.3±7.1)	<0.001
Subfebrilitate	3 (7.9±4.3)	15 (31.2±6.7)	<0.01
Febra	28 (73.6±7.4)	11 (22.9±6.1)	<0.001

8 (16.7%) față de ES cu 3 cazuri (7.8%). Evaluând condițiile medicale asociate infecției cu HIV și TB, s-a constatat o predominare semnificativă a anemiei în ES - 38 (100%) comparativ cu 29 (60%) în EC, cât și a candidozei orofaringiene - 31 (81.6%) în ES față de 19 (39.6%) în EC. Infecțiile oportuniste determinate de *herpes zoster* și toxoplasma, cu afectarea sistemului nervos central, s-au diagnosticat doar în ES (tabelul 4).

S-a evaluat tipul de caz conform expunerii la tratamentul antituberculos, constatându-se o proporție majoritară de cazuri noi în ambele eșantioane, cu o predominare nesemnificativă în EC - 34 (70.8%) comparativ cu eșantionul de studiu (ES) - 23 (60.5%). Recidivele au predominat în EC - 14 cazuri (29.3%) față de ES - 8 (21.1%), iar pacienții recuperați după eșec sau pierdere din supraveghere au fost în număr mai mare în ES - 7 (18.4%) comparativ cu EC - 2 (4.2%)

Tabelul 4

Particularitățile radiologice, microbiologice și terapeutice

Indicatori	ES (n=38, P±Es %)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Pulmonară	25 (65.8±7.6)	38 (79.1±5.8)	>0.05
Extrapulmonară asociată	3 (7.8±4.1)	4 (8.3±3.9)	>0.05
TB diseminată/generalizată	10 (26.3±7.1)	6 (12.5±4.7)	>0.05
Microscopic pozitiv	8 (21.1±6.6)	12 (25.0±6.2)	>0.05
Rifampicin rezistent/TB-MDR	3 (7.8±4.5)	8 (16.7±5.4)	>0.05
Bacteriologic pozitiv	11 (28.9±7.5)	18 (37.5±6.9)	>0.05
Genetic pozitiv	14 (36.1±7.8)	21 (43.7±7.2)	>0.05
Anemie	38 (100±0)	29 (60.5±7.1)	<0.001
Trombocitopenie	7 (18.4±6.4)	2 (4.2±2.8)	>0.05
Candidoza orofaringiană	31 (81.6±6.3)	19 (39.6±7.1)	<0.001
Herpes zoster	6 (15.8±5.9)	0	<0.01
Toxoplasmoză	5 (13.2±5.4)	0	>0.05
Pneumonie cu <i>P. jiroveci</i>	8 (21.1±6.6)	0	<0.01

Notă: n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student; Es-eroarea standard.

cazuri. Tratamentul cu medicamente de linia întâi pentru TB convențional sensibilă s-a administrat într-o proporție nesemnificativ mai mare în ES - 29 (76.4%) vs. 31 (64,6%) în EC, iar pentru TB-MDR într-o proporție mai mare în EC 8 (16.7%) față de 3 (7.8%) în EC. Tratamentul individualizat s-a administrat într-o proporție similară în ambele eșantioane. Rezultatul terapeutic definit ca succes la sfârșitul tratamentului antituberculos s-a stabilit doar la fiecare al treilea pacient din ambele eșantioane, fiind într-o proporție similară cu cei care continuă tratamentul datorită indicațiilor clinice și de laborator. Rata deceselor a fost mare în ES - 9 (23.4%) comparativ cu 9 (18.7%) în EC, în timp ce rata pacienților definiți ca eșec terapeutic sau cei pierduți din supraveghere pe durata tratamentului anti-TB, s-a constatat într-o proporție foarte mică în ambele eșantioane- 2 (5.3%) vs. 4 (8.3%). Datele sunt expuse în tabelul 5.

Discuții

Cercetarea realizată a evaluat impactul severității deficitului imun asociat infecției cu HIV asupra evoluției TB și rezultatului terapeutic final. Rezultatele studiului au demonstrat că particularitățile biologice caracteristice endemiei tuberculoase, cu predominarea afectării sexului masculin și a grupurilor de vârstă tânără, nu sunt

valabile în cadrul grupului de pacienți cu TB co-infecți cu HIV, rezultate raportate și în alte studii autohtone și internaționale [1, 7-9]. O particularitate biologică constatată a fost vârsta mai tânără (sub 45 de ani) a pacienților aflați în stadiul SIDA, și vârstă de peste 45 de ani în eșantionul cu un nivel CD4+ mai mare de 200/μL. Rezultatele obținute demonstrează impactul complexității condițiilor asociate genului și vârstei tinere asupra riscului îmbolnăvirii de TB în cadrul SIDA. Predominarea pacienților din mediul urban în EC a demonstrat că reședința în sectoarele municipiului Chișinău permite o accesibilitate optimă la serviciile de screening atât pentru HIV, cât și pentru TB, iar predominarea pacienților din mediul rural, din suburbiile municipiului în eșantionul cu SIDA, relevă dificultatea accesării serviciilor medicale, fapt demonstrat și de alte cercetări [7, 10]. Proporția relativ similară a persoanelor fără loc de trai a confirmat că ambele infecții sunt socio-determinate și că screeningul la TB și HIV trebuie efectuat concomitent tuturor persoanelor care locuiesc în precaritate. Faptul că ambele infecții afectează în mare măsură persoanele din categoriile social defavorizate a fost demonstrat și de predominarea pacienților cu statut economic vulnerabil, nivel redus de școlarizare și tabagism activ, care au fost prezente în aceeași proporție în ambele eșantioane.

Tabelul 5

Rezultatele tratamentului antituberculos

Indicator	ES (n=38, P±Es%)	EC (n=48, P±Es%)	P*
Caz nou	23 (60.5±7.9)	34 (70.8±6.5)	>0.05
Recidivă	8 (21.1±6.7)	14 (29.2±6.5)	>0.05
Eșec/pierdut din supraveghere	7 (18.4±6.2)	2 (4.2±2.8)	>0.05
Medicamente de linia întâi	29 (76.4±6.9)	31 (64.6±6.9)	>0.05
Tratament pentru TB-MDR	3 (7.8±4.4)	8 (16.7±5.6)	>0.05
Regim individualizat	6 (15.8±5.9)	9 (18.7 ±5.6)	>0.05
Succes terapeutic	15 (39.5±7.3)	18 (37.5±6.9)	>0.05
Deces	9 (23.4±6.9)	9 (18.7±5.6)	>0.05
Eșec/pierdut din supraveghere	2 (5.3±4.1)	4 (8.3±3.9)	>0.05
Continuă	12 (31.6±7.5)	17 (35.4±6.9)	>0.05

Notă: n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice; P* - valoarea p ca nivel de semnificație la testul T-Student, Es-eroarea standard.

Aceste constatări se aliniază la concluziile și rezultatele cercetărilor efectuate la nivel național și internațional [1, 7-10]. Istoricul de migrație recentă a fost stabilit la fiecare al șaselea pacient din ambele eșantioane, demonstrând extinderea infecțiilor social condiționate în subpopulațiile mobile și instituționalizate. În asociere cu tabagismul, alcoolismul cronic s-a diagnosticat la fiecare al treilea caz în stadiul SIDA și într-o proporție mai mică în eșantionul de control. Impactul depistării persoanelor simptomatice în cadrul asistenței medicale primare a fost mai evident în EC, iar a specialiștilor ftiziopneumologi sau în boli infecțioase în eșantionul pacienților cu SIDA. Formele depistate tardiv, precum cele diseminate și generalizate s-au diagnosticat la fiecare al patrulea caz pe fundal de SIDA, și doar la fiecare al zecelea pacient din EC, similar cu alte studii authtone [8-10]. Candidoza orofraingiană asociată cu deficitul imun s-a diagnosticat la toți pacienții cu SIDA. *Herpesul zoster*, toxoplasmoza și pneumonia cu *P. jiroveci* au fost observate numai la pacienții cu SIDA, fiind definitorii în acest stadiu [1, 5]. Anemia s-a stabilit la toți pacienții cu SIDA și într-o proporție mai mică în EC, iar trombocitopenia - doar în SIDA. Deși componentele clinice ale sindromului bronho-pulmonar, precum tusea și expectorațiile au fost constante la pacienții investigați, semnele de intoxicație – subnutriția/wasting sindromul și febra au fost mai frecvent constatate la pacienții cu ambele infecții. Aceste rezultate coincid cu cele din alte studii. Rezultatele microbiologic pozitive au fost într-o

proporție mai mare în eșantionul cu statut imun mai puțin deprimat, datorită predominării localizării pulmonare și rezervelor pulmonare suficiente pentru efortul tusiv de colectare a specimenelor clinice. În pofida diferențelor în nivelul seric al celulelor CD4+, rata succesului terapeutic a fost redusă în ambele eșantioane, cu o proporție similară d pacienților care continuă tratamentul antituberculos, constituind fiecare al treilea caz respectiv. Rata deceselor a fost nesemnificativ mai mare în eșantionul pacienților cu TB evoluând pe fundal de SIDA - 9 (23,4%) vs. 9 (18,7%) în EC, decesul fiind în toate cazurile rezultatul comorbidităților asociate infecției cu HIV.

Concluzii

Studiul de tip caz-control a identificat factorii de risc de îmbolnăvire de TB la pacienții în stadiul SIDA a infecției HIV simptomatice, care au inclus: reședința în localitățile rurale, nivelul redus de școlarizare, tulburări mentale și de comportament, precum și multiple cauze asociate, precum consumul de alcool, droguri și infecția cu toxoplasmoză a sistemului nervos central.

Colaboratorii asistenței medicale primare au contribuit într-o proporție mai mare la depistarea TB la pacienții în stadiile precoce ale infecției cu HIV, iar specialiștii au avut un rol mai mare în depistarea TB în stadiul SIDA. Formele tardiv depistate, inclusiv diseminate la nivel pulmonar și generalizate, au fost diagnosticate într-o proporție mai mare la pacienții cu SIDA. Clinic, stadiul SIDA a fost confirmat

prin prezența candidozei orofaringiene în întregul eșantion de pacienți și într-o proporție mai redusă au fost diagnosticate infecții cu *herpes zoster*, toxoplasmoză și pneumonie cu *P. jirovecii*.

Rata redusă a succesului terapeutic s-a asociat cu o rată similară a pacienților care continuă tratamentul datorită indicațiilor terapeutice, iar rata deceselor a fost înaltă, indiferent de nivelul imunosupresiei, fiind determinată de condițiile asociate patologiilor de bază.

Recomandările practice cu valoare aplicativă sunt următoarele:

1. Angajaților AMP li se recomandă să efectueze un screening clinic, radiologic și serologic complex pentru TB și infecția cu HIV la toate persoanele cu statut economic vulnerabil, cu nivel redus de școlarizare, locuitori ai zonelor precare sau din medii rurale, precum și la cei cu boli psihice sau tulburări comportamentale.

2. Managementul standardizat al pacienților diagnosticați cu TB pe fondul infecției cu HIV a demonstrat o mortalitate înaltă, indiferent de gradul de imunosupresie. Acest fapt impune necesitatea implementării unor măsuri complexe de prevenție primară pentru ambele infecții și dezvoltarea unor abordări terapeutice individualizate pentru fiecare caz aparte.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- European Center for Disease Control. Terms, definitions and calculations used in CDC HIV surveillance, 2016, <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics/systems/nhbs/cdc-hiv-terms-surveillance-publications-2014.pdf> (citat 10.08.2023).
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (citat 10.08.2023).
- World Health Organization. Global tuberculosis report. 2022. Valabil pe <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (citat 10.08.2023).
- UN General Assembly high level meetings. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/20/default-calendar/un-general-assembly-high-level-meetings-on-health-2023>.
- Protocol Clinic Național. Infecția cu HIV la adult și adolescent. Chișinău, 2022. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2022/06/PCN-211.pdf> (citat 10.08.2023).
- Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2020. <https://old.ms.gov.md/files> (citat 10.08.2023).
- Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei, Chișinău, 2020. https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2020 (citat 10.08.2023).
- United Nations. Global AIDS monitoring. Moldova Progress Report. https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/MDA_2020_countryreport.pdf.
- Lesnic E., Todorico L. Assessment of TB-HIV co-infection to the drug resistance profile. Туберкулез, легеневи хвороби. ВІЛ-інфекція. Киев, Украина, 2017, 4(231), с. 25-32. ISSN 2220-5071.
- Lesnic E., Malic, A., Osipov T. Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău. Arta Medica. Chisinau, 2021, 4(81), 11-17. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5856850>.

Autor corespondent:

Evelina Lesnic, dr. șt. med.,
USMF Nicolae Testemițanu
din Republica Moldova,
tel: +37369883302,
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md.