

CZU: 616.24-002.5+616-097

DINAMICA MORTALITĂȚII ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ**Ustian Aurelia¹, Malic Alina¹, Popa Vasile², Kulcițkaia Stela¹, Niguleanu Adriana¹, Osipov Tatiana¹, Ivanes Igor¹**¹Disciplina de Pneumologie și Alergologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Spitalul Clinic Municipal de FtiziopneumologieAutor corespondent: Malic, Alina; e-mail: alina.malic@usmf.md**Rezumat**

Mortalitatea prin tuberculoză este unul din principalii indicatori utilizați pentru a evalua situația epidemiologică a tuberculozei și “povara tuberculozei”. Planificarea activităților antituberculoase și organizarea serviciului de tuberculoză se bazează în mare măsură pe indicatorii epidemiologici (incidență, prevalență, mortalitate). A fost efectuată o analiză comparativă, retrospectivă a 818 cazuri de deces prin tuberculoză în mun. Chișinău în 2 perioade: perioada I (2001-2003)-621(75,9%) și perioada II (2018-2020) – 197(24,1%) de decese. Datele privind pacienții cu tuberculoză au fost obținute din fișele din staționar și din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME-TB). În perioada I au decedat 430(69,2%) cazuri noi, în perioada II - 117 (59,3%) cazuri noi; din ei prin progresarea tuberculozei au decedat 202(47,0%) în perioada I și 64(54,7%) pacienți în perioada II. Tuberculoza pulmonară a fost diagnosticată post-mortem la 99(23,3%) persoana în perioada I și la 16(13,7%) - în perioada II. Bolnavii de tuberculoză și boli asociate au decedat în I perioadă 129(30,0%) și 37(31,6%) în perioada II. Bolnavii aflați în tratament repetat au decedat în I perioadă 191(30,7%) cazuri, în perioada II - 80 (12,9%) cazuri. Din ei prin progresarea procesului tuberculos în perioada I au fost înregistrate 163(85,4%) decese, în perioada II - 52(65,0%) decese, iar prin boli asociate au decedat 28(14,6%) bolnavi în perioada I și 28(35,0%) în perioada II. În concluzii, în perioada II numărul pacienților decedați a scăzut de 3 ori, comparativ cu perioada I.

Cuvinte-cheie: mortalitate, tuberculoza, caz nou, retratament.

Summary**Dynamics of mortality in pulmonary tuberculosis**

Tuberculosis mortality is one of the main indicators used to assess the epidemiological situation of tuberculosis and the „burden of tuberculosis”. It is important to study mortality in dynamics, as well as the factors influencing the level of this indicator. A comparative, retrospective analysis was carried out of 818 cases of death from tuberculosis in Chisinau in 2 periods: period I (2001-2003) - 621 (75.9%) and period II (2018-2020) - 197 (24,1%) of deaths. Data on tuberculosis patients were obtained from inpatient records and from the Tuberculosis Monitoring and Evaluation Information System (SIME-TB). New cases were identified in 430 (69.2%) deceased in period I and 117 (59.3%) in period II; of them 202 (47.0%) in period I and 64 (54.7%) died due to the progression of the tuberculous process. Pulmonary tuberculosis was diagnosed postmortem in 99(23.3%) in the period I and in 16(13.7%) in period II. Patients with tuberculosis and related diseases died in the first period 129 (30.0%) and 37 (31.6%) in the second period. 191 (30.7%) patients undergoing retreatment died in the first and 80 (12.9%) in the second period. Of them, 163 (85.4%) died in period I and 52 (65.0%) in period II due to the tuberculous progression and 28 (14.6%) in period I and 28(35.0%) due to associated diseases % in period II. In conclusion, in period II the number of deceased patients decreased 3 times, compared to the period I.

Keywords: mortality, tuberculosis, new case, retreatment

Резюме**Динамика смертности от туберкулеза легких**

Смертность от туберкулеза является одним из основных показателей, используемых для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу и «бремени туберкулеза». Важно изучить смертность в динамике, а также факторы, влияющие на уровень этого показателя. Был проведен сравнительный ретроспективный анализ 818 случаев смерти от туберкулеза в мун. Кишинэу в 2х периодах: I период (2001-2003 гг.) - 621 (75,9%) случаев и II период (2018-2020 гг.) - 197 (24,1%) смертей. Данные о больных туберкулезом были получены из историй болезни стационарных больных и из Информационной системы мониторинга и оценки туберкулеза (SIME-TB). Новыми случаями являлись 430 (69,2%) умерших в I периоде и 117 (59,3%) - во II периоде; из них 202 (47,0%) пациента в I периоде и 64 (54,7%) больных умерли в связи с прогрессированием туберкулезного процесса. Туберкулез легких был диагностирован посмертно в 99 (23,3%) случаях в I периоде и в 16 (13,7%) - во II периоде. С сопутствующими заболеваниями умерло в I периоде 129 (30,0%) больных туберкулезом, во II периоде - 37 (31,6%) пациентов. Среди получавших повторное лечение в I периоде умер 191 (30,7%) больной, во II - 80 (12,9%). Из них вследствие прогрессирования туберкулезного процесса в I периоде умерли 163 (85,4%) пациента, во II периоде - 52 (65,0%); от сопутствующих заболеваний в I периоде было зарегистрировано 28 (14,6%) умерших, во II периоде - 28 (35,0%). Таким образом, во II периоде количество умерших больных уменьшилось в 3 раза по сравнению с I периодом.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, новый случай, повторное лечение

Introducere. Mortalitatea prin tuberculoză este unul din principalii indicatori utilizați pentru a evalua situația epidemiologică a tuberculozei și „povara tuberculozei”. Planificarea activităților antituberculoase și organizarea serviciului de tuberculoză se bazează în mare măsură pe indicatorii epidemiologici (incidența, prevalența, mortalitatea). Este importantă studierea mortalității în dinamică, precum și factorii care influențează nivelul acestui indicator [9]. Tuberculoza este a doua cauză de deces prin boli infecțioase după COVID-19 [1]. Potrivit OMS, tuberculoza rămâne una dintre cele zece boli infecțioase cu o rată ridicată a mortalității în lume. Toate țările lumii luptă împotriva tuberculozei, ghidate de recomandările OMS și de programele și planurile naționale. La nivel global, în cadrul sistemului ONU, OMS, se realizează un set de măsuri de combatere a tuberculozei, care în general dau rezultate pozitive, mortalitatea prin tuberculoză scade anual cu circa 3%, iar în perioada 2000-2017 a scăzut cu un total de 42%. Dintre toate regiunile OMS, cea mai rapidă rată de scădere a mortalității în perioada de cinci ani 2013-2017 au fost observate în Regiunea Europeană a OMS (11% pe an) [13]. Conform datelor OMS, pandemia de COVID-19 a subminat serios succesele obținute în lupta împotriva acestei boli la nivel mondial, pentru prima dată în mai bine de zece ani, rata mortalității prin tuberculoză au crescut [2]. În

2020, pandemia COVID-19 a afectat negativ accesul la diagnosticul și tratamentul tuberculozei la nivel mondial, numărul deceselor a crescut până la 1,5 milioane (inclusiv 214.000 infectați cu HIV), în 2019 au decedat 1,4 milioane (inclusiv 208.000 cu HIV) pacienți [12]. Problemele comorbidității infecției HIV și tuberculozei devin din ce în ce mai relevante prin creșterea rezultatelor letale [3,4,6,8]. În anul 2001, în Moldova a fost introdusă strategia Directly Observed Treatment Short (DOTS), când rata mortalității prin tuberculoză era de 20,1 la 100.000 populație, care a persistat până în 2013, după care s-a înregistrat o scădere a acesteia. În timpul pandemiei de COVID-19 (2020), mortalitatea prin tuberculoză a scăzut până la 5,1 la 100.000 populație [11]. Potrivit experților principali al serviciului antituberculos, în perioada post COVID-19 se așteaptă o înrăutățire a situației epidemiologice în tuberculoză, care va fi influențată de creșterea infecției HIV și a rezistenței multiple și extensive la preparatele antituberculoase [5, 7,10].

Scopul cercetării. Studierea dinamicii mortalității prin tuberculoză în diferite perioade ale organizării serviciului antituberculos.

Material și metode. A fost efectuată o analiză comparativă, retrospectivă a 818 cazuri de deces prin tuberculoză în mun. Chișinău în 2 perioade: perioada I (2001-2003) - 621(75,9%) și perioada II (2018-2020) - 197(24,1%) de decese. Materialul primar al studiului

a fost colectat din fișele de observație clinică a bolnavilor decedați, datele din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME-TB), registrele statistice ale IMPS Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie și fișele medicale de ambulatoriu conform chestionarului elaborat. Prelucrarea statistică a fost efectuată utilizând registrul de calcul Microsoft Office Excel și programul Statistica 7.0, folosind testul t Student, ipoteza nulă a lipsei diferențelor a fost respinsă la $p < 0,05$.

Rezultate. În urma analizei retrospective a deceselor cauzate de tuberculoză în mun. Chișinău în funcție de situația epidemiologică bolnavii decedați au fost repartizați în 2 perioade: perioada I (2001-2003) - implementarea strategiei DOTS și perioada II (2018-2020) - implementarea strategiei globale de eliminare a tuberculozei (The END TB). În perioadele observate au decedat 818 pacienți: în perioada I - 621 (75,9%), în perioada II - 197 (24,1%) cazuri.

După tipul pacienților decedați de tuberculoză cazuri noi au fost identificate 430 (69,2%) cazuri în perioada I și 117 (59,3%) în perioada II.

Tabelul 1.

Mortalitatea bolnavilor de tuberculoză în cazurile noi

Cauzele decesului	Perioada I (430)		Perioada II (117)		p
	N	M±m	N	M±m	
Progresarea TB	202	47,0±2,4	64	54,7±4,6	$p > 0,05$
Tuberculoză diagnosticată post-mortem	99	23,0±2,0	16	13,7±3,2	$p < 0,05$
TB și boli asociate	129	30,0±2,2	37	31,6±4,3	$p > 0,05$

Conform datelor din Tabelul 1, majoritatea bolnavilor de tuberculoză au decedat prin progresarea procesului în ambele perioade. Numărul cazurilor cu diagnosticul stabilit post-mortem a scăzut statistic semnificativ ($p < 0,05$) în perioada a II-a. Aproximativ 1/3 dintre pacienții cu tuberculoză au decedat din cauza bolilor asociate în ambele perioade.

Din cazurile de retratament, 191 (30,8%) pacienți au decedat în I perioadă și 80 (40,7%) pacienți au decedat în a II-a perioadă.

Tabelul 2.

Mortalitatea bolnavilor de TB din retratament

Cauzele decesului	Perioada I (191)		Perioada II (80)		P
	N	M±m	N	M±m	
Progresia TB	163	85,4±2,6	52	65,0±5,3	$p < 0,05$
De la alte boli	28	14,6±2,6	28	35,0±5,3	$p < 0,05$

Numărul pacienților decedați din retratament prin progresarea procesului tuberculos și prin boli asociate a scăzut semnificativ în perioada II ($p < 0,05$).

Tabelul 3.

Distribuția cazurilor conform locului de deces

Locul decesului	Perioada I (621)		Perioada II (197)		P
	N	M±m	N	M±m	
Staționar	341	54,9±2,0	147	74,6±3,1	$p < 0,05$
Ambulatoriu	280	45,1±2,0	50	25,4±3,1	$p < 0,05$

Majoritatea bolnavilor au decedat în staționar (tabelul 3) în ambele perioade, însă în perioada II s-au înregistrat mai multe cazuri comparativ cu perioada I ($p < 0,05$). Numărul cazurilor de deces în ambulatoriu a fost mai mic perioada II, datele sunt statistic semnificative ($p < 0,05$).

Tabelul 4.

Mortalitatea pacienților în funcție de locul de reședință

Locul decesului	Perioada I (621)		Perioada II (197)		P
	N	M±m	N	M±m	
Chișinău	409	65,9±1,9	97	49,2±3,6	$p < 0,05$
Suburbie	108	17,4±1,5	54	27,4±3,2	$p < 0,05$
FLT	104	16,7±1,5	46	23,4±3,0	$p < 0,05$

În perioada II, comparativ cu perioada I (tabelul 4), numărul pacienților care au decedat în oraș a scăzut semnificativ ($p < 0,05$), iar numărul pacienților care au decedat în suburbii și în rândul persoanelor fără adăpost a crescut ($p < 0,05$).

Raportul de sex este următorul: în perioada I au fost înregistrați 506 bărbați și 115 femei. Raportul B/F a fost de 4,4/1. În perioada II au fost 156 bărbați și 41 femei, raportul B/F a fost de 3,8/1. Astfel, au decedat de tuberculoză mai multe femei în perioada II comparativ cu perioada I.

Tabelul 5.

Distribuția cazurilor de deces pe grupe de vârstă

Vârsta	Perioada I (621)		Perioada II (197)		P
	N	M±m	N	M±m	
<25	33	5,2±0,9	4	2,0±1,0	$p < 0,05$
25-34	104	16,7±1,5	17	8,6±2,0	$p < 0,05$
35-44	171	27,5±1,8	33	16,9±2,7	$p < 0,05$
45-54	168	27,2±1,8	55	27,9±3,2	$p < 0,05$
55-64	96	15,5±1,5	58	29,4±3,2	$p < 0,05$
65+	49	7,9±1,1	30	15,2±2,6	$p < 0,05$

Numărul deceselor la grupele de vârstă sub 25; 25-34 și 35-44 de ani în perioada II a scăzut statistic semnificativ ($p < 0,05$), iar numărul deceselor peste 55 de ani a crescut ($p < 0,05$). Prin urmare, în perioada a II-a se constată o deviere a numărului de pacienți decedați către grupele de vârstă mai înaintate.

Tabelul 6.*Distribuția decedaților în funcție de statutul social*

Statutul social	Perioada I (522)		Perioada II (181)		P
	N	M±m	N	M±m	
Angajat	77	14,8±1,6	14	7,7±2,0	p <0.05
Neangajat	381	73,0±1,9	123	68,0±3,5	p >0.05
Invalid	45	8,6±1,2	19	10,5±2,3	p <0.05
Pensionar	19	3,6±0,8	25	13,8±2,6	p <0.05

Majoritatea pacienților din ambele perioade (tabelul 6) nu au fost angajați în câmpul muncii cu o scădere semnificativă a celor angajați în perioada II ($p > 0.05$). Numărul invalizilor și pensionarilor a crescut semnificativ în perioada II, comparativ cu perioada I ($p < 0,05$).

Tabelul 7.*Forme clinice de tuberculoză.*

Forma clinică a tuberculozei	I. perioadă (184)		II. perioadă (107)		p
	N	M±m	N	M±m	
Infiltrativă	19	10,3±2,2	19	17,8±3,7	p >0.05
Pneumonie cazeoasă	57	31±3,4	28	26,2±4,2	p >0.05
Diseminată	17	9,2±2,1	9	8,4±2,7	p <0.05
Generalizată	1	0,5±0,5	36	33,6±4,6	p <0.05
Fibro-cavitară	90	49±3,7	15	14±3,4	p <0.05

În ambele perioade (tabelul 7) s-a constatat că fiecare al 4-lea bolnav a decedat de pneumonie cazeoasă și semnificativ a crescut în perioada a II-a tuberculoza generalizată din cauza creșterii cazurilor pacienților care trăiesc cu HIV (PTH). Tuberculoza fibro-cavitară a fost în scădere semnificativă în perioada II ($p < 0,05$).

Rezultatul microscopiei sputei la BAAR a fost pozitiv la peste o jumătate de bolnavi în ambele perioade.

În perioada II se atestă o creștere a bolnavilor cu coinfecția TB/HIV de 5 ori, cu alcoolism cronic și patologia tractului digestiv de 2 ori și cu diabet zaharat de 1,5 ori. În 2020 au decedat 2 bolnavi cu diagnosticul COVID19.

Tabelul 8.*Rezultatele analizei sputei prin metoda molecular-genetică*

Rezultate	Perioada II.	
	N	%
Xpert MBT/Rif. sensibil	58	32
Xpert MBT/Rif. rezistent	48	26,6
XDR	11	6,1
Negativ	41	22,6
Neexaminat	23	12,7

Studiu comparativ al datelor examenului molecular-genetic între perioade nu a fost efectuat din motive tehnice. Conform datelor din tabelul 8, fiecare al 4-lea

bolnav decedat a avut multidrog rezistență (MDR), iar 6,1 % - tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR).

Discuții. Studiul comparativ a deceselor prin tuberculoză efectuat în 2 perioade de timp cu interval de 20 ani a evidențiat, că numărul deceselor în perioada II a scăzut comparativ cu I perioadă, însă în perioada II-a a crescut numărul bolnavilor de tuberculoză cu cazuri noi prin progresarea tuberculozei. A scăzut numărul decedaților cu diagnosticul stabilit post-mortem și a rămas la același nivel numărul deceselor prin tuberculoză și alte boli.

În cazurile de retratament au scăzut decesele prin progresarea tuberculozei și au crescut numărul deceselor prin tuberculoză și alte boli. Din cauza creșterii deceselor bolnavilor cu HIV s-a înregistrat un număr mare de cazuri generalizate de tuberculoză. Rezistența primară sa atestă la ¼ din bolnavi, au apărut cazuri de tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR).

Concluzii. În perioada a II-a se atestă o creștere a bolnavilor decedați cu vârstă înaintată. În perioada a II-a comparativ cu perioada a I-a a scăzut numărul deceselor în oraș de 1,3 ori, a crescut în suburbii de 1,6 ori; a persoanelor fără loc de trai de 1,4 ori și a invalizilor. În perioada a II-a numărul pacienților care au decedat în spital a crescut, iar a celor care au decedat în ambulatoriu a scăzut comparativ cu perioada a I-a.

În cazurile noi de tuberculoză în perioada a II-a comparativ cu perioada a I-a se atestă o tendință de creștere a pacienților decedați prin progresarea tuberculozei, o scădere a bolnavilor decedați cu diagnosticul stabilit post-mortem. În cazurile de retratament numărul deceselor prin progresarea tuberculozei a fost de 1,3 ori mai mare în perioada a II-a și au crescut cazurile de deces de 2,4 ori prin tuberculoză și boli asociate.

Din formele de tuberculoză în perioada a II-a au crescut semnificativ formele generalizate și a scăzut forma fibro-cavitară.

Rezistența primară a fost înregistrată la ¼ din bolnavi, iar 6,1 % au avut tuberculoză cu rezistență extinsă. Printre comorbidități în perioada a II-a a crescut numărul persoanelor cu infecția HIV, alcoolism cronic, patologie gastrointestinală și diabet zaharat, au apărut cazuri de COVID-19.

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

Bibliografie

- CHAKAYA, J., HARRIES, A., Guy B. MARKS, G. Ending tuberculosis by 2030—Pipe dream or reality? In: International Journal of Infectious Diseases VOLUME 92, SUPPLEMENT, S51-S54, 2020.
- PIMENTA DE OLIVEIRA, S., PESSOA DA SILVEIRA, J., BERARDI-MAGALHÃES, F. Early death by tuberculosis as the underlying cause in a state of Southern Brazil: Profile, comorbidities and associated vulnerabilities.

- In: International Journal of Infectious Diseases VOLUME 80, SUPPLEMENT, S50-S57, 2019.
3. RANZANI, O., RODRIGUES, L., BOMBARDA, S. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010–15: a population-based, longitudinal study. In: *The Lancet Infect Disease*, 2020, p. 123-132.
 4. БОРОДУЛИНА, Е., ВДОУШКИНА, Е., КУЗНЕЦОВА, А., ГЛАДУНОВА, Е. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах. В: *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 70–78.
 5. ВАСИЛЬЕВА, И., БЕЛИЛОВСКИЙ, Е., БОРИСОВ, С., СТЕРЛИКОВ, С. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах воз, странах мира и в российской федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(7):8-16.
 6. Глобальный отчет о туберкулезе, 2020 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. стр. 208.
 7. КОПЫЛОВА, И., КОБЕЛЕВА, Г., ПРИМКУЛОВА, М. Медико-социальные характеристики умерших в 2017-2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области). В: *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, No 2. – С. 15-19.
 8. НЕЧАЕВА, О. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. В: *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, No 12. – С. 7-19.
 9. ПОПА, В., УСТИЯН, А., ЯВОРСКИЙ, К., МАЛИК, А., НИГУЛЯНУ, А., КУЛЬЧИЦКАЯ, С. Летальность впервые выявленных больных туберкулезом в г. Кишиневе в разные временные промежутки. В: *„Вестник ЦНИИТ“ №2 (3)*, 2018, с. 44-54.
 10. СТАРШИНОВА, А., ДОВГАЛЮК, И. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. В: *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:10–4.
 11. СЮНЯКОВА, Д. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор. В: *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(3):11*. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1273/30/lang.ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11.
 12. ЦЫБИКОВА, Э., СОН, И., ВЛАДИМИРОВ, А. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. В: *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, No 6. – С. 15-2.
 13. ШИЛОВА, М. Туберкулез в России. Смертность населения от туберкулеза. В: *Медицинский алфавит*. 2018;1(10):42-50.