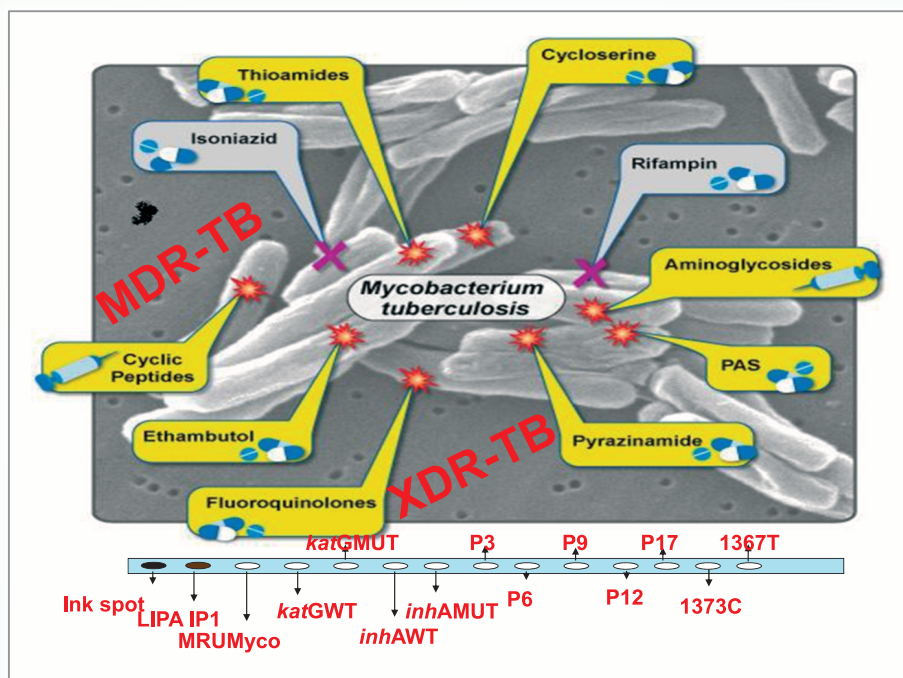


Elena ROMANCENCO,
Ecaterina STRATAN, Nadejda ȚURCAN

SUPRAVEGHEREA REZISTENȚEI ANTITUBERCULOASE ÎN REPUBLICA MOLDOVA. ANUL 2011. STUDIU NAȚIONAL

STUDIU OPERAȚIONAL



Instituția Publică „Unitatea de
Coordonare, Implementare și
Monitorizare a Proiectului de
Restructurare a Sistemului Sănătății”

IMSP Institutul Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”
Programul Național de Control
și Profilaxie a Tuberculozei

Titlul proiectului:

**SUPRAVEGHEREA REZISTENȚEI
ANTITUBERCULOASE ÎN REPUBLICA
MOLDOVA. ANUL 2011. STUDIU NAȚIONAL
STUDIU OPERAȚIONAL**

finanțat de
Fondul Global pentru combaterea
SIDA, Tuberculozei și Malariei;
Proiectul „Fortificarea controlului
tuberculozei rezistente în Moldova”

Recipient Principal

Instituția Publică „Unitatea de Coor-
donare, Implementare și Monitorizare
a Proiectului de Restructurare a Siste-
mului Sănătății” (UCIMP)

Director UCIMP

Victor Volovei

Unitate implementatoare

IMSP Institutul Ftiziopneumologie
„Ch. Draganiuc”

Director

Liliana Domente

CHIȘINĂU, 2013

CZU: 614.4(478):616.24-002.5=135.1=111

S 95

Raport la studiul operațional „Supravegherea rezistenței antituberculoase în Republica Moldova. Anul 2011. Studiu național”

Aprobat la ședința Consiliului Științific al IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (proces-verbal nr. 2 (21) din 11.07. 2012).

Raportul a fost elaborat de către:

Elena ROMANCENCO – Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei

Ecaterina STRATAN – Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei

Nadejda ȚURCAN – Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei

Conducător științific

Valeriu Crudu doctor în medicină, conferențiar-cercetător,
Centrul pentru Politici și Analiză în Sănătate

Recenzenți:

Vladimir Nahaba, doctor în medicină, conferențiar universitar,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Ion Haidarli, doctor habilitat în medicină, profesor,
Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Au contribuit:

Nicolae Moraru Laboratorul Național de Referință, Institutul Ftiziopneumologie

Larisa Carchilan Laboratorul Național de Referință, Institutul Ftiziopneumologie

Victor Leșan Laboratorul Național de Referință, Institutul Ftiziopneumologie

Aceasta ediție a apărut datorită suportului proiectului „Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova”, finanțat de Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei și implementat de către Unitatea de Coordonare, Implementare și Monitorizare a Proiectului de Restructurare a Sistemului Sănătății. **Director proiect – Victor Burinschi.**

Supravegherea rezistenței antituberculoase în Republica Moldova. Anul 2011. Studiu naț. = Surveillance of Drug Resistance Tuberculosis in Moldova 2011 : Studiu operațional / Instituția Publică „Unitatea de Coordonare, Implementare și Monitorizare a Proiectului de Restructurare a Sistemului Sănătății” (UCIMP), IMSP Inst. Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Progr. Naț. de Control și Profilaxie a Tuberculozei ; elab. de Elena Romanenco [et al.] au contribuit: Nicolae Moraru [et al.]. – Chișinău : S. n., 2013 (Tipografia „Foxtrot”). – 59 ; 59 p.

Tit., text paral.: lb. rom., engl. – Paginație paral. – Carte-valet („перевертыш”). – Apare cu sprijinul financiar al Fondului Global pentru combaterea SIDA, Tuberculozei și Malariei, Proiectul „Fortificarea controlului tuberculozei rezistente în Moldova”. – 300 ex.

ISBN 978-9975-120-05-0.

614.4(478):616.24-002.5=135.1=111

S 95

CUPRINS

Cap.	Denumirea	Pag.
	INTRODUCERE	5
	PARTEA I. Principii de supraveghere a rezistenței antituberculoase	7
1	Principiile de supraveghere	7
2	Sistemele de supraveghere	7
3	Stratificarea standardizată a rezultatelor pe categorii de pacienți	10
4	Calitatea asigurată a metodelor de laborator pentru determinarea rezistenței la medicamente din prima și a doua linie.	12
	PARTEA II. Material și metode de analiză	18
1	Scopul și obiectivele specifice	18
2	Implementarea studiului	18
3	Instituțiile participante	20
4	Criterii de includere și excludere	23
5	Evaluarea și raportarea	25
6	Metodele de laborator	25
	PARTEA III. Rezultatele studiului	30
1	Privire de ansamblu asupra tuberculozei în Republica Moldova, 2011	30
2	Diagnosticul de laborator al tuberculozei în Republica Moldova, 2011	35
3	Prezentarea generală a cazurilor înrolate în studiu	37
4	Caracteristica tuberculozei rezistente în Republica Moldova, 2011	44
	PARTEA IV. Discuții	53
	Concluzii	57
	Bibliografia	58

INTRODUCERE

Tuberculoza rămâne în continuare una dintre problemele majore de sănătate publică din Republica Moldova. În același timp, formele de tuberculoză rezistentă și, în special, tuberculoza multirezistentă (MDR-TB) și TB cu rezistență extinsă (XDR-TB) devin o problemă de continuă îngrijorare și o provocare serioasă pentru programele de control al tuberculozei în multe țări, inclusiv și pentru Moldova; niveluri ridicate de rezistență fiind raportate atât de către Moldova, cât și de multe țări din lume, în special din Asia, Africa și partea de sud-est a Europei.

Informații referitor la studiile de supraveghere a rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* față de medicamentele antituberculoase reprezintă un aspect important în controlul tuberculozei, supravegherea și analiza ratelor locale de TBC rezistentă la medicamente, date de un real ajutor în detectarea și monitorizarea gradului și impactului MDR și XDR, fiind un bun indicator al programelor de control al tuberculozei din țară.

Cauzele posibile ale rezistenței la medicamente includ mai mulți factori, precum tratamentul inadecvat oferit de către serviciile de sănătate, managementul slab al cazurilor de tuberculoză, aprovizionarea scăzută cu medicamente, calitatea proastă a medicamentelor, necompliancea pacienților la regimul prescris de medicamente și utilizarea necorespunzătoare a medicamentelor antituberculoase în sectorul privat. Cu toate acestea, din multitudinea de factori, cele mai importante cauze a rezistenței la medicamente sunt problemele legate de serviciile necorespunzătoare acordate pacienților de către lucrătorii instituțiilor medicale, cel mai des neadministrarea adecvată a medicamentelor antituberculoase.

În 1994, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Uniunea Internațională împotriva tuberculozei și bolilor pulmonare (IUATLD) a lansat un proiect global privind supravegherea rezistenței antituberculoase. Din 1994 până în 2009, proiectul global a colectat date din zone care raportează circa 60% din cazurile de TB din lume. Studiul a constatat, că tuberculoza multirezistentă este prezentă în toată lumea. OMS estimează cca 50 de milioane de persoane infectate cu tulpini rezistente de *M. tuberculosis*. Clasificarea rezistenței la medicamente anti-TB în primară sau dobândită este utilizată atât ca indicator al eficienței programelor naționale de tuberculoză, cât și în elaborarea și ajustarea acestor programe. Rata de rezistență primară este interpretată ca un indicator epidemiologic pentru supravegherea pe termen lung a calității tratamentului tuberculozei în comunitate. Rata de rezistență dobândită reflectă eficacitatea terapeutică a pacienților indi-

viduali. Începând cu anul 1999, a fost dezvoltată strategia DOTS-Plus, care ajută la gestionarea cazurilor de MDR-TB folosind medicamente din linia a doua în țările cu venituri mici și medii în cadrul strategiei DOTS. Moldova de asemenea a aderat la proiectul global și în 1996 a fost realizat pentru prima dată un studiu referitor la rezistența primară și secundară la bolnavii de tuberculoză, conform recomandărilor și protocoalelor OMS.

Partea I.

PRINCIPII DE SUPRAVEGHERE A REZISTENȚEI ANTITUBERCULOASE

1. Principiile de supraveghere

Supravegherea rezistenței antituberculoase necesită a fi desfășurată în conformitate cu respectarea următoarelor trei principii de bază:

1. Datele raportate trebuie să fie reprezentative pentru pacienții cu TB din țară/locația geografică din studiu. Trebuie determinată dimensiunea eșantionului inclus în studiu pentru a permite analiza epidemiologică standard.

2. Trebuie să fie atent obținută anamneza pacientului și revizuite înregistrările medicale disponibile pentru a determina în mod cert dacă pacientul a primit anterior medicamente antituberculoase. Acest lucru este esențial pentru a se face distincție între rezistența la medicamente în rândul cazurilor noi și cazurile tratate anterior.

3. Metodele de laborator pentru testarea sensibilității la medicamente antituberculoase trebuie să fie selectate din rândul celor care sunt recomandate de OMS.

2. Sisteme de supraveghere

Există două metode principale de supraveghere în măsură să colecteze date standardizate privind rezistența la medicamente: studiu bazat pe supravegherea de rutină a rezistenței la antibiotice (SRA) a tuturor pacienților de TB și studii de supraveghere periodice ale pacienților TB pe anumite eșantioane. Cel mai corect studiu de supraveghere, în măsură să colecteze date suficiente pentru o interpretare exhaustivă, este sistemul de colectare sistematică a datelor de SRA.

Ca parte componentă a Planului Global Stop TB pentru anii 2006-2015 este obiectivul ca toate țările, până în 2015, să efectueze obligatoriu câte un studiu de supraveghere a rezistenței la antibiotice, inclusiv și pentru pacienții de tuberculoză tratați anterior.

Fiecare țară își elaborează planuri strategice de supraveghere a rezistenței la antibiotice pe termen lung și trebuie să-și aleagă un sistem care se potrivește cel mai bine nevoilor sale. Acest sistem ar trebui să se bazeze pe capacitatea dura-

bilă a țării și, în mod ideal, să permită evaluarea în timp a tendințelor rezistenței tuberculozei. Țările pot combina componente de la diferite tipuri de studii de supraveghere cu scopul de a răspunde nevoilor și capacităților lor specifice.

2.1. Studii de supraveghere de rutină a sensibilității la medicamente

Un sistem de supraveghere bazat pe studiul de rutină al sensibilității TB la medicamente a tuturor cazurilor de TB este cel mai eficient studiu, în măsură să furnizeze informații permanente privind fenomenul de rezistență la medicamente în rândul tuturor grupurilor de pacienți și, prin urmare, este capabil de a detecta cu precizie tendințele, precum și erupțiile locale de TB. Aproximativ jumătate dintre țările care raportează în prezent date către Proiectul Global au sisteme de supraveghere de calitate garantate, cu laboratoare ce pot furniza date de rutină privind sensibilitatea TB la medicamente pentru toate cazurile de TB. Având în vedere resursele necesare pentru a menține un astfel de sistem, aceste sisteme de supraveghere de obicei sunt implementate în țările cu venituri mai mari. În aceste țări, rezultatele pentru testele de sensibilitate la antibiotice (TSA) reprezintă, de obicei, baza managementului clinic al tuberculozei rezistente la medicamente, cu folosirea regimurilor adaptate sau individualizate de tratament.

În țările cu posibilități mai mici, trebuie să fie stabilit un sistem de rutină în rândul tuturor cazurilor de TB tratate anterior, cu prioritizarea pe subcategorii a pacienților.

2.2. Studii de supraveghere periodice

În țările cu resurse limitate, în cazul în care capacitățile nu oferă posibilitatea unui sistem de rutină pentru TSA a tuturor cazurilor de TB se vor implementa studii periodice pentru a detecta rezistența *M. tuberculosis* la medicamente. Eșantioanele pentru studiu vor fi astfel selectate în măsură să fie reprezentative pentru toate categoriile de pacienți și reprezentative din punct de vedere geografic. În cazul în care ele sunt bine gândite, corect implementate și efectuate periodic, astfel de studii pot oferi o estimare corectă a profilului de rezistență a tuturor cazurilor de TB din rândul populației și poate detecta tendințele generale în timp.

Cu toate că studiile periodice pot oferi o mare parte din informațiile necesare pentru evaluarea procesului de rezistență, totuși aceste studii sunt mai puțin eficiente în detectarea focarelor localizate și ar putea produce rezultate cu marje mari de eroare care împiedică analiza calitativă sau determinarea tendințelor.

Cu toate acestea, atunci când se analizează avantajele secundare, realizarea de astfel de studii prin consolidarea capacităților de laborator, de transportare a probelor pot evalua corect categoriile de pacienți conform anamnezei tratamentului.

În țările cu venituri mici și medii, din lipsa capacităților de implementare și a studiilor de rutină a TSA, se vor efectua studii periodice de supraveghere a medicamentelor antituberculoase, spre exemplu, la fiecare trei-cinci ani.

2.3. Studii de supraveghere tip santinelă

Unele țări cu rețele de laborator bine stabilite optează pentru un sistem de supraveghere sentinelă. Acest tip de sistem raportează în mod continuu rezultatele pentru TSA din anumite teritorii selectate cu implicarea anumitor spitale și laboratoare. Prin urmare, pot fi utile în documentarea tendințelor și detectarea focarelor sau epidemiilor localizate de rezistență la medicamente.

Un sistem santinelă ar putea fi o abordare utilă pentru țările care intenționează să treacă în viitor la un sistem de rutină. Punerea în aplicare a unei rețele santinelă necesită o bună planificare, în scopul producerii de date ce vor fi utile pentru planificare și monitorizare, chiar și dacă nu sunt strict reprezentative.

2.4. Studii de supraveghere tip anchetă

Studiile tip anchetă ce măsoară rezistența la primă linie și/sau a doua linie de medicamente, în rândul unui grup de pacienți selectați, nu poate fi considerat reprezentativ pentru o populație de pacienți. Aceste studii pot ajuta doar la determinarea spectrelor predominante de rezistență antituberculoasă și pot fi utile în furnizarea dozelor adecvate pentru tratamentul MDR-TB în anumite grupuri de pacienți. Aceștia includ cazurile de retratament după eșec, cazuri cronice și persoanele ce au fost în contact cu cazuri de MDR-TB.

Studiul tip anchetă se va efectua, în cazul în care se dorește dezvoltarea unui program de tratament a MDR-TB la anumite categorii predefinite, în anumite unități de diagnostic și centre selectate care supraveghează în mod regulat pacienți cu risc înalt de rezistență antituberculoasă. Studiul tip anchetă nu va fi aplicat la nivel național. Organizarea acestor sondaje pot ajuta la construirea capacităților pentru supravegherea de rutină ulterioară a TSA.

3. Stratificarea standardizată a rezultatelor pe categorii de pacienți

3.1. Istoricul tratamentului pacientului. Clasificare

Rezistența este calculată pentru pacienții de TB înregistrați, inclusiv cazuri noi și tratate anterior, stratificați în funcție de istoricul de tratament al pacienților TB. Datele sunt agregate pentru rezistența la medicamente de prima linie și a doua linie, respectiv, în funcție de categoria istoricului de tratament. Clasificarea atentă a istoriei tratamentului este critică pentru a permite o interpretare corectă și precisă a datelor.

Definiție: „caz nou”

În scopul supravegherii, un „caz nou” este definit ca un episod recent înregistrat de TBC la un pacient care nu a avut înainte un tratament antituberculos (sau mai puțin de o lună). Determinarea proporției de rezistență la medicamente în rândul cazurilor noi este vitală, deoarece oferă atât date în evaluarea transmiterii recente, cât și referitor la tendințele rezistenței.

Definiție: „caz tratat anterior”

În scopul supravegherii, un „caz tratat anterior” este definit ca un episod recent înregistrat de TBC la un pacient, care a fost tratat de TBC mai mult de 1 lună. Chimiopprofilaxia nu ar trebui să fie considerată ca tratament pentru TBC. Cazurile tratate anterior (de asemenea, menționate în continuare „cazuri retratate”) sunt un grup eterogen format din mai multe subcategorii:

„Recidivă” – un pacient al cărui rezultat la cel mai recent tratament a fost „vindecat” sau „tratament completat” și care ulterior este diagnosticat cu TB bacteriologic pozitiv, fie microscopic, fie cultural.

„Tratament după eșec” – un pacient care începe un retratament după eșecul tratamentului TB anterior. **Eșecul** este definit ca un caz cu frotiu din spută microscopic pozitiv la cinci luni sau mai târziu în timpul tratamentului. Trebuie să se precizeze care curs de tratament nu a fost eficient (un curs de tratament inițial cu prima linie de medicamente, un curs de tratament repetat cu medicamente de prima linie sau un curs de tratament folosind medicamente de linia a doua).

„Tratamentul după abandon” – un pacient care se întoarce la tratament în urma unei întreruperi de tratament pentru două sau mai multe luni consecutive, bacteriologic pozitiv, fie microscopic, fie cultural.

„Alte retratamente” – toate cazurile care nu se încadrează în definițiile de mai sus. Acestea includ pacienții care au fost tratați anterior:

- dar rezultatul tratamentului anterior este necunoscut, și / sau;
- care s-au întors la tratamentul anti-TB, caz TB pulmonar, frotiu negativ sau TB extrapulmonară bacteriologic negativ.

Notă: Pacienții care sunt bacteriologic-pozitivi la sfârșitul curei a doua de tratament sau a oricărei cure ulterioare nu mai sunt definiți ca „cronici”. În schimb, ei sunt clasificați în funcție de rezultatul celui mai recent curs de re-tratament: recidivă, abandon sau eșec.

Evaluarea rezistenței în rândul subcategoriilor cazurilor tratate anterior este critică pentru interpretarea datelor și oferă informații cruciale pentru gestionarea programului național de tuberculoză. Pacienții tratați anterior sunt cu un risc mai mare de a avea TB rezistentă la unul sau mai multe medicamente și, de obicei, reprezintă grupul inclus în programul de tratament al MDR-TB.

3.2. Grupele de vârstă, sex, statut HIV și alți factori biografici și clinici ai pacienților

3.2.1. Grupele de vârstă și sex

Datele privind rezistența la medicamente, stratificate pe grupe de vârstă și sex pot determina atât grupele de risc preponderente, cât și eficacitatea activităților de control specifice TB. În plus, magnitudinea fenomenului de rezistență la medicamente în rândul grupurilor de vârstă mai tinere este specific pentru o transmitere recentă decât în rândul grupurilor persoanelor în vârstă, care sunt mai susceptibile de a face reinfecții.

3.2.2. Statutul HIV

Efectuarea testării pentru infecția HIV la pacienții cu TB în studiile de monitorizare a rezistenței antituberculoase poate aduce informații importante pentru programul național de control al tuberculozei. Testarea HIV este recomandată pentru toți pacienții TB și cei care prezintă semne de TBC. Testarea HIV va fi considerată o parte integrantă a sistemului de monitorizare a rezistenței la

medicamentele antituberculoase, în special în regiunile cu prevalența HIV $\geq 1\%$ la femeile gravide sau $\geq 5\%$ la pacienții cu TB.

3.2.3. Alți factori biografici și clinici ai pacienților

Includerea anumitor informații biografice și clinice ale pacienților este opțională și selectarea acestor indicatori ar trebui să se bazeze pe obiectivele Programului Național de TB din țară. Pot fi incluse în studiile de supraveghere următorii indicatori opționali, care vor permite studiarea stratificată a anumitor grupuri:

- regiunea de trai
- țara de origine
- antecedente de detenție
- consumul de droguri
- abuz de alcool
- utilizarea de tutun
- alți factori specifici.

4. Asigurarea calității metodelor de laborator pentru determinarea rezistenței la medicamentele de prima și a doua linie

Asigurarea calității metodelor de laborator bacteriologic, folosind metode recomandate de OMS, este un criteriu esențial al studiilor de supraveghere. Introducerea unor metode rapide de TSA în algoritmul de diagnostic trebuie considerată ca o prioritate.

4.1. Metodele de testare a sensibilității medicamentelor recomandate de OMS

Recentele progrese tehnologice în diagnosticul de laborator al TB au extins metodele disponibile pentru TSA recomandate de OMS, ce pot reduce în mod semnificativ intervalul de timp dintre detecția tuberculozei și rezultatul pentru testele de determinare a sensibilității la medicamentele de prima și a doua linie.

4.1.1. Izolarea pe medii de cultură solide

Trei medii de cultură solide pe bază de ouă sau pe bază de agar continuă să fie utilizate în toată lumea. Metodele principale de TSA sunt metoda proporției, metoda ratio-raport și metoda concentrației absolute. Aceste metode sunt ieftine și standardizate pentru testarea sensibilității la multe medicamente, dar au dezavantajul de a oferi rezultate pe o perioadă îndelungată de timp – până la opt săptămâni pentru confirmarea definitivă a TBC pulmonare și alte șase săptămâni pentru a oferi rezultate pentru TSA.

Dintre cele trei metode, metoda proporției este cel mai frecvent utilizată pentru că oferă rezultate mai veridice, însă metoda concentrației absolute este cea mai ușor de realizat. Concentrațiile critice pentru TSA pentru a doua linie de medicamente nu au fost încă validate în mod adecvat pentru metoda concentrației absolute.

4.1.2. Izolarea pe medii de cultură lichide

Comparativ cu mediile de cultură solide, metodele de cultură lichide reduc semnificativ timpul rezultatului și totodată produc o creștere moderată a sensibilității. Prin cultura lichidă, confirmarea TB pulmonare poate fi obținută în mai puțin de două săptămâni, iar rezultatele pentru TSA suplimentar cu una sau două săptămâni. Utilizarea metodelor de cultură lichide este posibilă pentru testarea sensibilității pentru ambele medicamente de prima și a doua linie. Dezavantajele metodei pe cultură lichidă includ un cost relativ ridicat pentru echipamente și consumabile, necesitatea pentru identificare cu teste rapide și necesitatea unor măsuri stricte de control al calității pentru a preveni contaminarea.

4.1.3. Testele moleculare

Testele moleculare de amplificare a acizilor nucleici sunt metode utilizate pentru a detecta cele mai frecvente mutații ale ADN-ului *M. tuberculosis*, care conferă rezistență la medicamente antituberculoză. OMS a aprobat și a validat teste pentru detecția la pacienți a rezistenței preparatelor de prima linie – isoniazidă și rifampicină. Astfel de teste pot fi folosite și în scopul supravegherii tratamentului.

Testele moleculare rapide au marele avantaj de a fi în măsură să producă rezultate în termen de la 24 la 48 de ore, reprezentând astfel un pas revoluționar în capacitatea de a confirma sau infirma rapid MDR-TB. Testele moleculare sunt relativ simple în efectuarea investigațiilor pentru prima linie și necesită doar

instruire de bază pentru metodele molecular biologice de polimerizare în lanț (PCR). Datele meta-analizei de evaluare a performanțelor testelor moleculare comparativ cu testele convenționale au demonstrat că testele moleculare pentru prima linie sunt foarte sensibile și specifice pentru detecția rezistenței la rifampicină, singură sau în asocieri cu izoniazida din izolatele de *M. tuberculosis* și din probele de spută microscopic pozitive. Cu toate acestea, se va ține cont că sensibilitatea metodei moleculare pentru izoniazidă este mai mică, astfel rezistența la izoniazidă poate fi subestimată folosind această metodă. Integrarea unor teste moleculare rapide în algoritmul de depistare a MDR-TB poate reduce în mod semnificativ metodele culturale convenționale și TSA pe medii de cultură în anumite laboratoare. Totuși, testele moleculare nu pot completamente înlocui cultura lichidă sau solidă și TSA. Cultura este încă necesară pentru a detecta rezistența la medicamentele de linia a doua, precum și la etambutol și streptomina, din motiv că testele ce ar detecta mutațiile genetice și rezistența la aceste medicamente sunt încă în curs de dezvoltare. Un alt obstacol în calea utilizării pe scară largă a testelor moleculare este costul înalt al echipamentelor și consumabilelor, precum și necesitatea unor anumite facilități de laborator, în scopul de a stabili camere separate necesare pentru prevenirea contaminării.

4.2. Consensul privind concentrațiile critice pentru testarea sensibilității medicamentelor de prima și a doua linie

Se poartă încă discuții referitor la metodologia, concentrațiile critice de medicamente, precum și fiabilitatea și reproductibilitatea testării folosind metodele convenționale pentru TSA la medicamentele antituberculoase de prima linie. Sistematic, sunt evaluate metodele disponibile pentru efectuarea TSA la prima și a doua linie de medicamente, cât și concentrațiile AB pentru prima și a doua linie de medicamente antituberculoase. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua rezultatele TSA de linia a doua.

4.3. Selectarea medicamentelor necesare pentru testarea sensibilității

Din cauza dificultăților în tratarea pacienților cu MDR-TB, stabilirea proporției cazurilor de TB cu rezistență la izoniazidă și rifampicină este extrem de importantă. În plus, rezistența la ambele medicamente poate fi evaluată în mod sigur prin tehnici standardizate, rezultând într-o sensibilitate și specificitate înaltă.

- Prin urmare, testele de sensibilitate pentru izoniazidă și rifampicină trebuie să fie de bază în supravegherea rezistenței la medicamente. De asemenea, pot fi incluse în supraveghere și alte medicamente de prima linie precum strep-

tomicina și etambutolul. În plus, evaluarea proporției de MDR-TB de cazuri cu tulpini XDR-TB ar trebui să devină, de asemenea, o componentă de supraveghere a rezistenței la medicamente.

- În cazurile de TB cu rezistența la rifampicină detectată (un marker puternic pentru MDR-TB, în special în zonele cu o prevalență ridicată a MDR-TB), ar trebui să fie, de asemenea, testate sensibilitatea la fluoroquinolone și la preparatele de linia a doua pentru agenții injectabili cel mai des utilizați. De asemenea ar putea fi inclusă și rezistența la etambutol.

În rezumat, în studiile de supraveghere a rezistenței medicamentoase minime, se va testa sensibilitatea la următoarele medicamente:

a. Isoniazidă și rifampicină;

b. Dacă rezistența este detectată la rifampicină, se va testa apoi susceptibilitatea la fluoroquinolone și la a doua linie de agenți injectabili cel mai des utilizați. Se va încerca și testarea sensibilității față de etambutol, dacă este posibil.

4.4. Asigurarea calității testelor de sensibilitate la medicamente

Pentru a se asigura că rezultatele TSA sunt de încredere este fundamentală implementarea unui sistem de asigurare a calității în laborator. Acest sistem ar trebui implementat pentru a monitoriza continuu practicile interne de lucru, procedurile tehnice, echipamentele și materialele (controlul intern al calității) și a evalua sistematic capacitățile de laborator prin participarea în programe de control extern (programe de evaluare externă a calității).

4.4.1. Controlul intern al calității

Vor fi implementate proceduri standardizate și registre pentru toate tipurile de înregistrări. Ca o parte a controlului intern de calitate, se va face controlul calității al fiecărui lot de mediu de cultură. Medicamentele adăugate la mediu trebuie să fie substanțe pure obținute de la o firmă cu renume, procentul substanței pure trebuie să fie clar indicat, iar acestea trebuie să fie depozitate corespunzător. Diluțiile de lucru ale medicamentelor și adăugarea lor la mediul de cultură se va face în conformitate cu standardele acceptate. Pentru metodele convenționale pe mediu solid, fiecare lot nou de mediu cu/sau fără AB se va testa inițial cu tulpina de referință H37Rv standard. De asemenea, se recomandă ca acest control intern al calității să includă o combinație de tulpini cu rezistență cunoscută la două sau trei medicamente, dar evitând tulpini MDR și XDR. Mai

mult decât atât, procedurile uzuale interne de asigurare a calității pentru loturile noi de mediu cu și fără conținut de medicamente și rezultatele lor vor fi întotdeauna validate de către un supraveghetor care va constata că toate tulpinile cu rezultate îndoielnice vor fi retestate.

4.4.2. Evaluarea externă a calității și rolul laboratoarelor supranaționale de referință (SRLN)

Evaluarea externă a calității este compusă din mai multe componente: teste de competență, reverificarea tulpinilor, toate realizate în cooperare cu un laborator partener extern. SRLN joacă un rol critic în consolidarea capacității laboratoarelor la nivel mondial și este fundamental în activitățile de evaluare externă a calității, care asigură acuratețea la nivel național a testelor de rezistență medicamentoasă. În lume există 28 de laboratoare de referință supranaționale (SRLs). SRLs mențin un nivel ridicat de calitate prin participarea la programe de competență anuale în interiorul rețelei pentru metodele TSA. SRL determină prin consens spectrul tulpinilor selectate pentru testele de sensibilitate în prima linie (izoniazida, rifampicina, etambutol, streptomycină) iar începând cu anul 2008, și pentru a doua linie de medicamente (kanamicina, amikacina, capreomicina, ofloxacina). Seturile de tulpini sunt ulterior utilizate pentru a evalua competența Laboratoarelor Naționale de Referință (LNR), precum și orice laborator de referință subnațional care efectuează teste TSA pentru studii de supraveghere a rezistenței la medicamente. SRLs poate oferi, de asemenea, evaluări ale LNR la fața locului ale studiului de supraveghere TSA, dacă este necesar. Evaluarea externă a calității a unui LNR necesită un schimb de tulpini de *M. tuberculosis* în două direcții: de la SRL la LNR și de la LNR la SRL.

- De la SRL către LNR (teste de competență): Un LNR ar trebui să primească anual un set de tulpini codificate de la SRL care urmează să fie testate pentru sensibilitatea la prima linie și, dacă este cazul, la a doua linie de medicamente. Procedura ar trebui să fie dublu camuflată. Concordanța minimă acceptată ar trebui să fie definită pentru fiecare medicament și ar trebui să fie de cel puțin 95% pentru izoniazidă și rifampicină. Sensibilitatea, specificitatea și reproducibilitatea testelor sunt calculate pentru fiecare din cele patru medicamente de prima linie testate.

- De la LNR către SRL (evaluarea calității rezultatelor; de asemenea, cunoscut sub nume de „reverificare”): În scopul de a asigura calitatea TSA, un eșantion de tulpini izolate în timpul supravegherii ar trebui să fie trimise la un SRL pentru a fi reanalizat. Rezultatele ar trebui comparate la parametrii de mai jos pentru fiecare medicament.

Sensibilitatea: Abilitatea de a detecta rezistența adevărată, *de ex.* proporția de tulpini rezistente detectate.

Specificitatea: Abilitatea de a detecta sensibilitate adevărată, *de ex.* proporția de tulpini sensibile detectate.

Precizie: proporția de tulpini totale detectate în mod corect ca fiind rezistente sau sensibile.

Valoarea predictivă pentru rezistență: proporția de rezistență total măsurată, care reprezintă rezistența adevărată.

Valoarea predictivă pentru sensibilitate: proporția de sensibilitate total măsurată, care reprezintă sensibilitatea adevărată.

Reproductibilitatea sau fiabilitatea: acceptarea intra-laborator a corectitudinii testării culturilor similare, exprimate ca procent.

Sisteme de asigurare a calității pentru TSA prin metode moleculare și pe mediu de cultură lichid au fost dezvoltate de către OMS și necesită a fi puse în aplicare.

Partea II.

METODE ȘI MATERIALE

1. Scopul și obiectivele specifice

O componentă esențială a studiului este de a identifica în mod clar obiectivele specifice studiului, în scopul de a dezvolta și implementa corect studiul, capabil să colecteze informații semnificative.

Scopul acestui studiu – studierea fenomenului de rezistență tuberculoasă în Republica Moldova în perioada ianuarie-decembrie 2011, frecvența MDR TB în această perioadă. Lucrarea va contribui la optimizarea metodologiei de diagnostic a *M. tuberculosis* rezistente și multirezistente în Moldova și planificarea Programului Național TB.

Obiectivele specifice includ:

1. Studierea rezistenței antituberculoase la pacienții cu tuberculoză caz nou diagnosticat.
2. Studierea rezistenței antituberculoase la pacienții cu retratamente a tuberculozei: recidivă, tratament după eșec, tratament după abandon.
3. Estimarea evoluției, structurii și frecvenței TB rezistente și multirezistente la diferite contingente de pacienți în timpul tratamentului (cazuri noi, retratament).

În plus, vor fi determinate alte obiective specifice:

- Asociații între rezistența la medicamente după grupe de vârstă și sex;
- Asociații între rezistența la medicamente și statutul HIV.

2. Implementarea studiului

2.1. Etapa premergătoare

În scopul de a obține date calitative și a asigura buna desfășurare a studiului, la început a fost elaborat un plan pentru a asigura că datele colectate sunt

clasificate corespunzător și TSA se bazează pe metode bacteriologice de calitate garantată. În etapa de pregătire a studiului, coordonatorul și laboratorul central au evaluat împreună toți indicatorii relevanți ai programului, infrastructura și procedurile.

2.2. Formarea unei echipe de coordonare națională

Studiul a implicat trei probleme operaționale majore:

- program de management (logistică, instruire, colectarea de informații clinice, supravegherea studiului);
- tehnici standardizate de laborator;
- epidemiologia / statistica (eșantioanele, managementul datelor și analiza).

Primar, a fost stabilită o echipă de coordonare națională cu abordarea domeniilor de mai sus. Echipa a fost responsabilă pentru pregătirea studiului, coordonarea strânsă cu SRL, supravegherea și asigurarea calității în timpul studiului, precum și pentru colectarea finală, analiza și raportarea rezultatelor.

2.3. Supravegherea

Supravegherea a fost efectuată la nivel național de către Institutul de Ftizio-pneumologie, care a coordonat ulterior toate activitățile.

Un coordonator și o echipă de specialiști medicali au supravegheat centrele de diagnostic pentru a asigura buna cooperare. Ei au identificat și corectat prompt orice problemă operațională apărută. S-a verificat, de asemenea, prin vizite de monitorizare, că procedurile de microscopie a sputei, efectuate în Centrele Microscopice corespund standardelor acceptabile.

2.4. Elaborarea unui protocol și al planului de implementare

Înainte de inițierea studiului a fost elaborat protocolul studiului cu descrierea tuturor aspectelor:

- Echipa de coordonare și rolurile membrilor individuali și responsabilitățile;
- Obiectivele; dimensiunea eșantionului; logistica, instruire;

- Capacitatea de laborator și evaluarea calității rezultatelor de sensibilitate la medicamente;
- Gestionarea datelor;
- Bugetul.

2.5. Instruirea

La începutul studiului au fost organizate 2 instruirii pentru tehnicienii de laborator și medici. Instruirile au fost axate pe următoarele componente esențiale:

- Cursuri de perfecționare pentru tehnicienii din laboratoarele periferice:
 - o înregistrarea probelor,
 - o pregătirea și citirea frotiurilor,
 - o decontaminarea probelor de spută,
 - o colectarea, depozitarea și transportarea probelor,
 - o introducerea datelor în registrele și sistemul electronic (SIME TB).
- Tehnici moderne de laborator – în afara țării (SNRL Borstel, Germania).

De asemenea, a fost folosită fiecare reuniune pentru a informa, instrui și motiva personalul implicat.

2.6. Bugetul

Bugetul necesar a fost atent calculat pentru a asigura buna funcționare a studiului și a evita orice întrerupere în timpul punerii în aplicare. Fondurile disponibile au fost considerate nu doar ca un mijloc de estimare a magnitudinii în problema rezistenței la medicamente, ci, de asemenea, și ca un instrument important pentru eficiența programului de monitorizare, precum și ca un mijloc de consolidare a capacității Laboratorului Național de Referință pentru a efectua TSA.

3. Instituțiile participante

Studiul a fost realizat împreună de către centre de diagnostic și laboratoare.

3.1. Centre de diagnostic

Centrele de diagnostic implicate în studiu au inclus toate instituțiile care efectuează diagnosticul și înregistrarea pacienților suspecți de a avea TB.

- Spitale
 - Institutul de Ftiziopneumologie,
 - Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie mun. Chișinău,
 - Spitalul de Tuberculoză, Vorniceni,
 - Departamentul Ftiziopneumologie al Spitalului municipal Bălți,
 - Spitalul de Ftiziopneumologie Bender.
- Centre ambulatorii.

Pentru selectarea centrelor de diagnostic nu a fost o condiție obligatorie posibilitatea efectuării examenului microscopic și cultural.

3.2. Laboratoare

Pentru stabilirea calității studiului de testare a sensibilității la preparatele antituberculoase, fiecare țară ar trebui să aibă cel puțin un Laborator Central ce ar garanta calitatea investigațiilor culturale și TSA. Acest laborator, de obicei, este Laboratorul Național de Referință, care are legătură cu toate laboratoarele TB intermediare și centrele microscopice TB.

În Republica Moldova există o rețea bine organizată a Serviciului Micobacteriologic care cuprinde:

- Centre microscopice – 59,
- Laborator Regional de Referință – 3 (Bălți, Vorniceni, Tighina),
- Laboratorul Național de Referință – 1.

Toate investigațiile bacteriologice: microscopia frotiurilor din spută, cultura, identificarea și testarea sensibilității au fost efectuate în aceste laboratoare. Rolul Laboratorului Național de Referință și al celor 3 Laboratoare Regionale de Referință în cadrul studiului:

- Efectuarea izolării culturii din probele de spută primite de la centrele microscopice, identificarea tulpinilor de *M. tuberculosis*, precum și TSA.

- În plus, Laboratorul Național de Referință a stabilit un program de asigurare a controlului calității pentru metoda culturală și TSA pentru laboratoarele regionale și a oferit cursuri de instruire pentru felcerii laboranți. În 2011, în colaborare cu SRL, a fost organizat și implementat un program de evaluare externă a calității a metodelor culturale și a sensibilității la antibiotice.

Prelucrarea probelor pentru cultură și TSA în laboratoarele menționate a fost efectuată în condiții corespunzătoare de biosecuritate. Pe perioada studiului, s-a asigurat că toate laboratoarele implicate în studiul de supraveghere a rezistenței la preparatele antituberculoase care efectuează izolarea pe medii de cultură și TSA corespund cerințelor de biosecuritate, sunt echipate corespunzător, sunt dotate cu personal instruit, cu proceduri de operare standard clare pentru a oferi o calitate garantată a datelor.

3.4. Pregătirea laboratorului

În timpul studiului personalul laboratorului de referință a efectuat o vizită de supraveghere a laboratoarelor intermediare pentru a asigura implementarea și respectarea procedurilor interne de control al calității. Tehnicile de prelevare a probelor de spută (inclusiv cantitatea și calitatea sputei), examinarea frotiurilor și transportarea probelor de spută au fost supravegheate în mod regulat.

Laboratorul Național de Referință a stabilit, în prealabil, necesitatea de consumabile și reactivi necesari, care ulterior au fost procurate.

Laboratorul Național de Referință, în colaborare cu SRL, a stabilit înainte de toate un sistem de asigurare a calității, de control intern al calității și de evaluare externă a calității, care au fost puse în aplicare în timpul studiului pentru a asigura calitatea metodei culturale și TSA.

Controlul extern al calității a fost efectuat de către laboratorul de referință supranațional – Borstel, Germania. Laboratorul din Borstel, Germania este identificat de către OMS ca un laborator de referință supranațional pentru țară. SRL a oferit pentru testare un set de tulpini necunoscute pentru testarea sensibilității la medicamentele de prima și a doua linie în laboratoarele naționale de referință și intermediare.

LNR a primit în final rezultate bune. Coincidența rezultatelor pentru izoniazidă și rifampicină a fost de 100%. Un rezultat bun este considerat cel puțin 95% de concordanță pentru izoniazidă și rifampicină și prezența nu mai mult decât o eroare pentru izoniazidă sau rifampicină.

Colaborarea dintre Laboratorul Național de Referință și SRL a fost permanentă și continuă. S-a oferit răspuns prompt la orice întrebare neclară apărută în timpul studiului.

4. Criterii de includere și excludere

În studiul actual au fost înrolați toți pacienții eligibili din fiecare centru de diagnosticare în perioada respectivă studiului. De la fiecare pacient au fost colectate și trimise către laborator câte 2 probe de spută.

4.1. Criterii de includere

Pacienții eligibili pentru includere în studiu au fost:

1. Cazurile noi (reînregistrarea aceluiași pacient în diferite centre a fost evitată).
2. Retratamente (eșec, abandon, recidivă) care au fost identificate și admise la tratament în cadrul strategiei DOTS.
3. Copiii sub 15 ani care îndeplinesc criteriile de mai sus.
4. Pacienții coinfectați cu TBC și HIV-pozitiv.
5. Pacienții din penitenciare.

Pentru grupul de studiu cu rezistență primară au fost selectați:

- Pacienți caz nou de TB, cu rezultatele testelor pozitive, care nu au primit un tratament specific în trecut și au fost examinați înainte de tratament sau nu mai târziu de 30 de zile după ce tratamentul a fost inițiat.

Pentru grupul de studiu cu rezistență secundară au fost selectați:

- Pacienții cu tuberculoză pulmonară după retratament (recidivă, eșec, abandon) cu rezultatele testelor pozitive la începutul tratamentului.

- Pacienți caz nou de TB pulmonară, care, după 30 zile de tratament sunt diagnosticați pozitiv prin metoda microscopică și culturală.

4.2. Criterii de excludere

1. Pacienții de TB transferați sau care provin din străinătate și nu au un istoric de tratament.
2. Persoanele cu TB emigrante.
3. Cazurile de TB extrapulmonare.
4. Pacienții care au fost detectați cu micobacterii non-tuberculoase.

4.3. Admiterea pacienților

Pacienții incluși în studiu au prezentat două mostre de spută la începutul tratamentului, înainte ca tratamentul propriu-zis să înceapă și în timpul tratamentului conform algoritmului național.

4.4. Formularele de înregistrare clinice

Scopul principal al oricărui formular clinic este acela de a identifica în mod corect pacientul, statutul său și orice tratament efectuat anterior de pacient. Formularul TB-089 oferă informații concrete referitor la următoarele caracteristici:

- Identificarea pacientului;
- Istoricul pacientului, inclusiv vârsta, sexul, statutul HIV sau alte informații;
- Date referitoare la istoria de tratament anterior pentru TB;
- Decizia definitivă privind istoria tratamentului anterior pentru TB.

Acest formular colectează un set minim de informații necesare pentru monitorizarea studiului, precum și pentru a analiza factorii determinanți ai rezistenței la medicament. În plus, colectează informații, cum ar fi statutul HIV, țara sau regiunea de origine, comorbiditățile și obiceiurile dăunătoare, etc.

4.5. Formularele de înregistrare laborator

Formele de înregistrare laborator utilizate în studiu sunt formele TB-05 – pentru investigațiile microscopice și formele TB-06 – pentru investigațiile cultu-

rale, TSA și testele moleculare. Fiecare probă transmisă către laborator urma să fie însoțită de Buletinul de solicitare TB-05 sau TB-06.

5. Evaluarea și raportarea

Fiecare pacient care a întrunit criteriile de includere a fost notificat în Formularul TB-089, înregistrat ulterior în baza de date computerizată (SIME TB) cu atribuirea unui număr unic de identificare. Sistemul SIME TB conține informații pentru fiecare pacient TBC, date clinice și de laborator.

Sputa a fost colectată și trimisă către laborator, împreună cu formularul de solicitare. Probele de spută colectate au primit număr de identificare unic de laborator, care a fost același pentru toate testele efectuate din această spută (microscopie, cultura, TSA). Formele de solicitare transmise împreună cu probele sunt:

- TB-05 pentru teste microscopice,
- TB-06 pentru izolarea culturii și testele de sensibilitate la medicamente.

În laborator probele au fost înregistrate în registrul de laborator unic TB-04.

Rezultatele testelor au fost înregistrate în fișele de lucru pentru fiecare test; în formele de raportare și transmise către medici; în registrul unic de laborator TB-04. În plus, toate rezultatele pozitive în LNR sunt înregistrate în fișa individuală a pacientului (cartotecă). Toate înregistrările sunt păstrate în laborator în loc sigur.

Baza de date computerizată (SIME TB)

Toate informațiile din formularele de solicitare și rezultatele investigațiilor au fost introduse în baza de date computerizată (SIME TB), iar la nivel central al software-ului au fost unite cu forma clinică TB-089.

6. Metodele de laborator

6.1. Colectarea sputei, prelucrarea și transportarea

Colectarea corectă, prelucrarea și transportarea în timp util a probelor către laboratorul național de referință sau regional este esențială pentru a asigura o corectitudine și credibilitate a rezultatelor.

Centrele de diagnostic au fost solicitate să colecteze și să trimită câte 2 probe de spută, în mod ideal una de dimineață, și să le transporte către laboratorul regional de referință pentru testele ulterioare.

Tratamentul pentru orice perioadă de timp poate reduce șansa de pozitivitate a culturii. De aceea, a fost esențială colectarea probelor înainte de începerea tratamentului. Înainte de colectarea sputei, pacientul a primit instrucțiuni clare privind modul corect de colectare. Pacienții au fost solicitați să preleveze o spută calitativă (nu saliva), fie afară în aer liber sau în încăpere, dar la distanță de la alte persoane. Când pacientul tușește în timpul producerii sputei pot fi formați aerosoli care conțin *M. tuberculosis*. Deci, personalul medical a trebuit să respecte măsurile de control al infecțiilor, pentru a evita difuzarea în interiorul încăperii a agentului patogen și a contaminării.

Pentru colectarea sputei au fost folosite recipiente adecvate (containere Falcone), rigide, pentru a evita deteriorarea în transport, cu capac etanș filetat, cu gura largă, pentru a preveni scurgerile și contaminarea. Numărul de serie al pacientului din registrul local a fost scris pe pereții recipientului (nu și pe capac).

Înainte de transportare, probele de spută au fost ținute la rece, în frigider la +4 °C. Pentru decontaminarea și omogenizarea mucusului și dedritului celular organic nu au fost folosiți nici un fel de reactivi înainte de transportare către laborator.

Formularele de însoțire completate (TB-05, TB-06) au fost transmise împreună cu probele de spută.

6.2. Examinarea frotiulului

În Centrul de Microscopie frotiurile au fost efectuate direct din spută, colorate prin metoda ZN și examinate cu ajutorul microscopului optic. Frotiurile pozitive au fost clasificate cu gradația de +1, +2 și +3.

6.3. Cultura

Decontaminarea

Decontaminarea probelor de spută a avut două obiective:

- distrugerea bacteriilor, altele decât micobacterii;
- omogenizarea.

Scopul decontaminării este de a ucide cât mai mult din flora contaminantă, dar cât mai puțin posibil din numărul de micobacterii.

Teoretic, sunt disponibile mai multe tehnici, dar nici una dintre ele nu este ideală. Transportul rapid al probelor este o condiție prealabilă importantă pentru a minimiza contaminarea. Dacă probele nu au fost prelucrate îndată în laboratorul de referință, probele de spută au fost păstrate în frigider la +4 °C, iar examenul bacteriologic a fost efectuat cât mai curând posibil, în aceeași zi. Pentru procedura de decontaminare au fost folosite tuburi plastice de centrifugare de 50 ml. Proba nu a depășit 10 ml.

Cea mai preferată tehnică în întreaga lume pentru realizarea decontaminării, utilizată și în acest studiu, a fost metoda de decontaminare cu N-acetyl-L-cysteine sodium hydroxide (NALC-NaOH), care presupune:

- Adăugarea unor cantități egale de NaOH 4% și citrat de sodiu 2,9% proaspăt. Adăugarea a 5 g de praf NALC la 100 ml de soluție de hidroxid de sodiu-citrat de sodiu. După ce NALC a fost adăugat, soluția a fost utilizată în termen de 24 de ore.

- Adăugarea soluției de NALC la probă în volum egal. Se închide capacul etanș, tubul se inversează pentru a se asigura că soluția NALC contactează cu toată suprafața de pe tub și capac, se agită la un aparat Vortex (aproximativ 5-20 secunde/tub).

- Agitarea la viteze mici pentru omogenizare timp de 15 minute.

- Completarea tuburilor cu soluție sterilă de tampon fosfat până la 50 ml. Amestecarea cu mâna.

- Concentrarea probei prin centrifugare, la o viteză de 3.000 rpm timp de 15 minute.

- Decantarea lichidului și menținerea sedimentului.

- Omogenizarea sedimentului prin adăugarea de tampon fosfat cu ajutorul unei pipete Pasteur sterilă pentru a obține un volum final de 1-2 ml.

Izolarea

După decontaminarea cu hidroxid de sodiu N-acetil-L-cisteina (NALC-NaOH) probele au fost inoculate pe câte 2 tuburi cu mediu solid (1 tub cu mediu

achiziționat LJ și un tub cu mediu solid preparat local). Tuburile au fost incubate la 37 °C și examinate săptămânal pentru depistarea creșterii de *M. tuberculosis* timp de 8 săptămâni. Tuburile contaminate au fost rebutate, cele pozitive au fost identificate. Creșterea a fost clasificată ca [numărul de colonii] – (1-20 colonii; +1 (20-100 colonii), +2 (100-200 colonii) și +3 (creștere confluentă).

Tuburile cu un număr mai mic de 20 colonii au fost reincubate. Toate culturile pozitive au fost păstrate pentru un timp într-un incubator la 37 °C.

Laboratorul care a procesat probele din studiu a monitorizat lunar rata de contaminare a probelor. Rata de contaminare a fost exprimată ca număr de probe pentru care toate tuburile au fost contaminate ca procent din totalul probelor testate prin cultură.

6.4. Identificarea

Identificarea preliminară a tulpinilor a fost bazată pe colorarea BAAR a fro-tiului microscopic după metoda ZN și formarea de cord factor. Dacă morfologia coloniilor a fost în concordanță cu *M. tuberculosis complex* ulterior s-a identificat prin teste rapide de identificare TBC. Identificarea s-a efectuat pe 1 singură cultură pozitivă. Alte micobacterii non-tuberculoase nu au fost luate în considerare în cadrul acestui studiu.

6.5. Testele de sensibilitate la medicamente

Testele de sensibilitate au fost efectuate pentru izoniazidă, rifampicină, streptomycină și etambutol folosind concentrația minimă inhibitorie (CMI). O suspensie de micobacterii, preluată cu vârful unei anse bacteriologice de 3 mm, ce conține aproximativ 4 mg/ml, a fost inoculată în mediu ce conține diferite concentrații de medicamente. Citirea rezultatelor s-a efectuat după 28 zile de la incubare. Rezistența la preparate a fost definită ca CMI de 10 µg/ml sau mai mult pentru streptomycină, CMI de 1 µg/ml sau mai mult pentru izoniazidă, 40 µg / ml sau mai mult pentru rifampicina și 2 µg/ml sau mai mult pentru etambutol.

În plus, pentru reconfirmarea *M. tuberculosis*, a fost inoculat un tub cu 500 µg/ml de acid para-nitro benzoic, în paralel cu tuburile ce conțin antibiotice pentru fiecare tulpină testată prin metoda TSA. *M. tuberculosis* nu crește (cu excepția cazului de inoculare cantitativă), în timp ce toate celelalte micobacterii vor crește.

6.6. Asigurarea calității tehnicilor de laborator

Microscopie.

- 1 frotiu control pozitiv și control negativ au fost examinate în fiecare zi la începutul zilei.

- La fiecare 2-3 luni – analiza oarbă, controlul calității a unui set de probe oarbe pentru controlul intern și reverificare cu alți tehnicieni.

Cultură.

- Verificarea sterilității și a proprietăților nutritive pentru fiecare lot nou de mediu.

- La fiecare 2-3 luni – testarea tulpinilor necunoscute.

Identificare.

- Fiecare lot nou de TBC ID-ul a fost testat.

- 1 tub cu 500 µg /ml acid para-nitro benzoic a fost inoculat împreună cu tuburile care conțin antibiotice pentru fiecare pacient.

DST.

- 1 tulpină H37Rv sensibilă montată în fiecare săptămână.

- 1 tulpină rezistentă montată în fiecare săptămână.

Partea III.

REZULTATE

1. Generalități privind situația tuberculozei în Republica Moldova, 2011

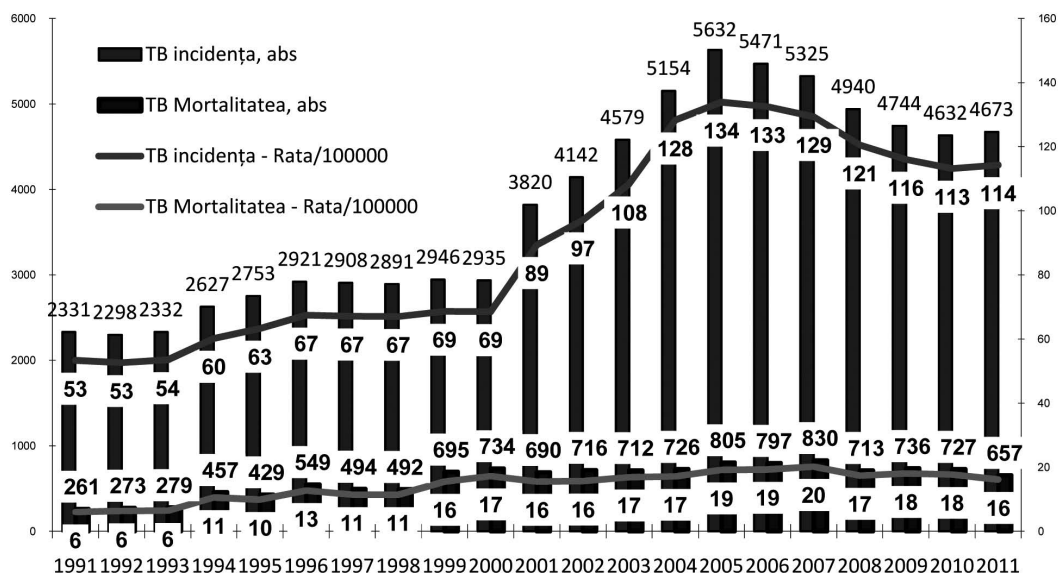
În cursul anului 2011 în Republica Moldova au fost notificate 5493 cazuri de TB, dintre care 3952 cazuri noi, ce reprezintă 71,9% din toate cazurile notificate. Tabelul nr 1.

Tabelul nr. 1
Tipuri cazuri notificate, RM, 2011

Tip de pacienți	Număr absolut	%
Caz nou	3952	71,9
Recidiva BAAR negativă	468	8,6
Abandon	419	7,7
Recidiva BAAR pozitivă	381	7,0
Eșec	223	4,1
Recidiva extra pulmonară	22	0,4
Cronic	2	0,0
Tratament inițiat în străinătate	26	0,5
TOTAL	5493	

Incidența cazurilor noi în anul 2011 a constituit 114,1 la 100 mii populație, mai mult cu 1% în comparație cu anul precedent, dar mai mic cu 17,0% decât în anul 2005 (133,9 la 100 mii populație), când a fost înregistrată cea mai mare incidență prin TB în RM. Din anul 2005 se observă o scădere lentă a incidenței tuberculozei în Republica Moldova.

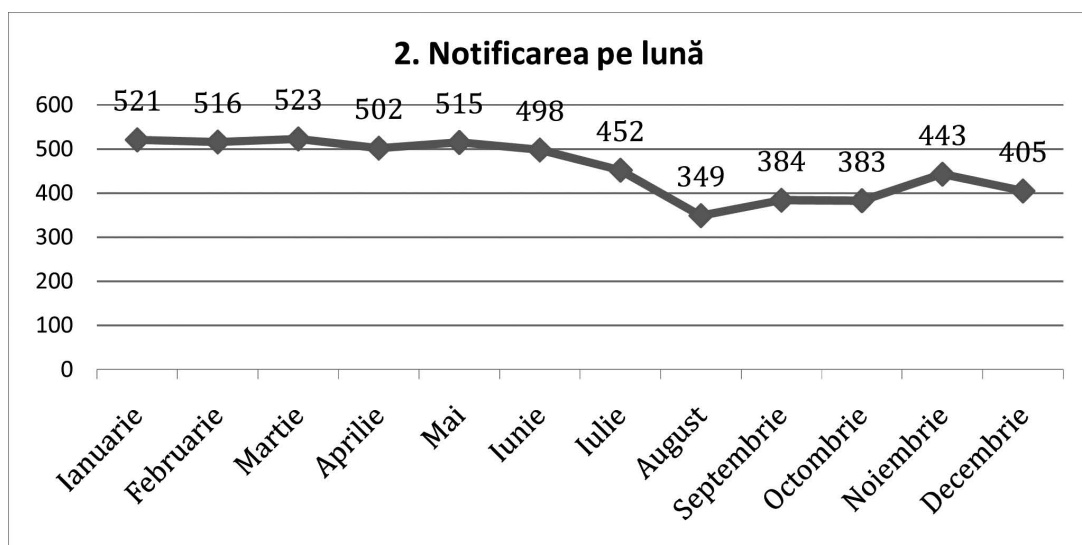
Figura. nr 1. Incidența și mortalitatea prin tuberculoză, RM, 1991-2011



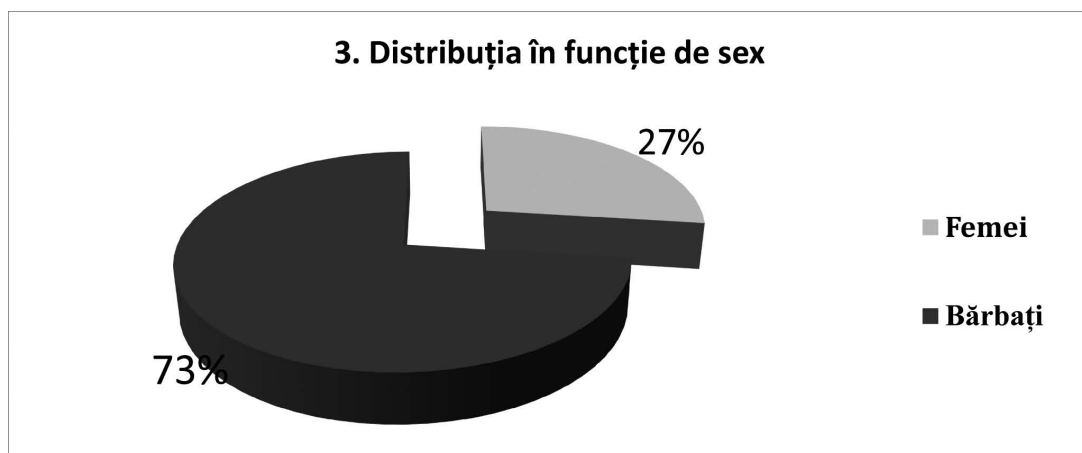
Cazurile de TB au fost raportate de către toate teritoriile, pe ambele părți ale țării, inclusiv regiunea transnistreană, atât în sectorul civil, cât și în sectorul penitenciar.

Distribuția cazurilor de TB în teritorii este foarte variată. Din numărul total de cazuri notificate, 58% cazuri de TB au fost notificate în sate și 42% în localitățile urbane. Aproximativ 6% din persoane nu au un loc de trai permanent, cele mai multe dintre aceste persoane locuind în Chișinău.

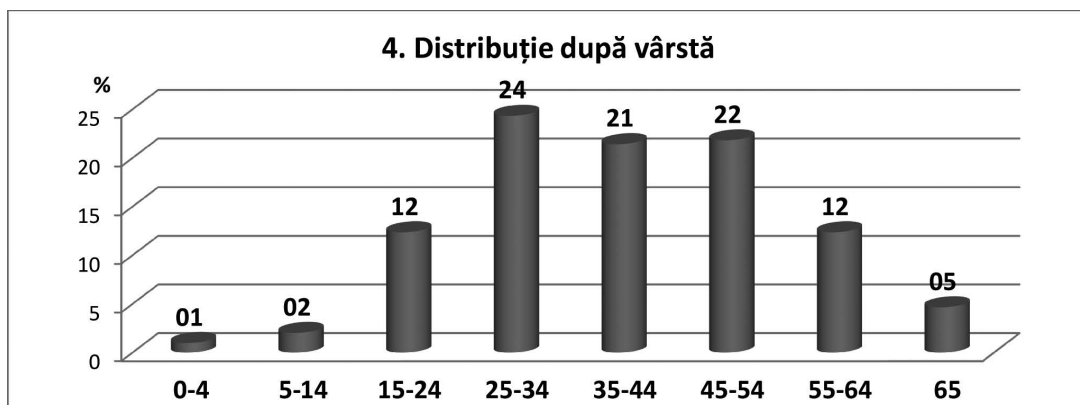
S-a observat că notificarea cazurilor de TB este dependentă de sezon. În anul 2011 mai multe cazuri au fost notificate în timpul iernii și mai puține în timpul verii, cea mai mică rată de notificare atestându-se în luna august.



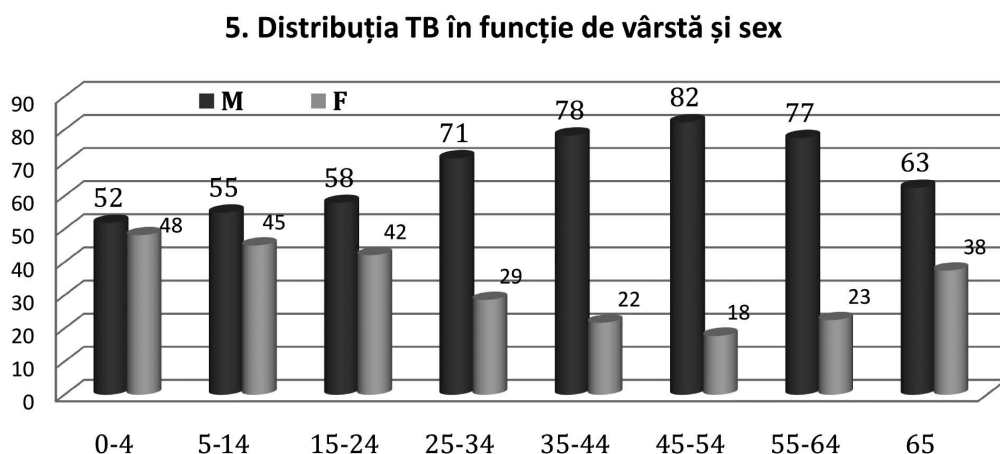
Din numărul total al cazurilor notificate bărbații au constituit 73% și femeile 27%, fără discrepanțe majore de la teritoriu la teritoriu.



Ca și în anii precedenți, infecția tuberculoasă a afectat preponderent populația activă; în 2011 oamenii din grupa de vârstă 25-54 ani au constituit 65% din totalul cazurilor TB notificate.



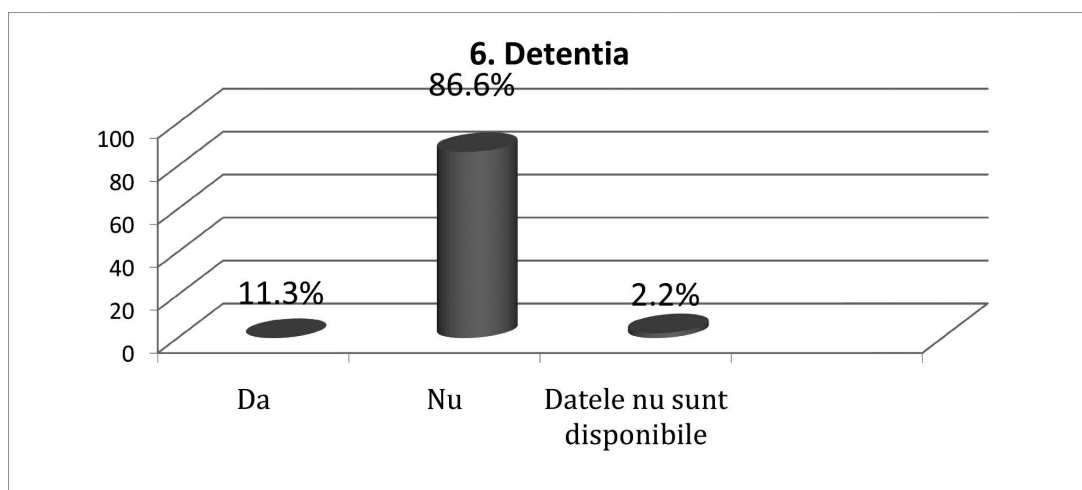
Este necesar de remarcat că în perioada activă a vieții (24-54 ani) bărbații pot face TB mai des decât femeile. Dar, analizând grupele de vârstă de limită (copii, adolescenți și vârstnici) nu se observă o discrepanță atât de mare; astfel femeile pot face TB în aceeași măsură ca și bărbații.



Conform statutului social, majoritatea cazurilor notificate de TB sunt șomeri – 55%, alte 10,7% sunt persoane cu dizabilități, 9% sunt pensionari și doar 18,8% sunt angajați.

Peste 15% dintre persoanele cu TB notificate au menționat că au fost în străinătate mai mult de 3 luni în decursul anului trecut.

Aproximativ 11% au menționat că au fost în detenție în ultimele 6 luni.



Rolul medicului de familie este foarte mare în etapele primare de suspectare a tuberculozei și stabilirii diagnosticului de tuberculoză. Acest lucru este demonstrat și de faptul că cea mai mare parte din bolnavii de TBC au fost în primul rând diagnosticați de către medicii de familie în timpul controlului profilactic sau în timpul adresării directe din cauza simptomelor clinice (70%). Altă parte de pacienți de TB au fost diagnosticați de către alți medici în timpul controlului profilactic sau prin adresare directă.

De regulă, la 1 pacient de TB se raportează de la 1 la 5-6 persoane contacte (la peste 90% din pacienți). Cel mai mare număr raportat de persoane contacte a fost de 20, care a fost raportat de către 20 de persoane.

Conform localizării, TB în cele mai multe cazuri (91%) afectează plămânii, urmată de 4% – pleura, în 2,3% – nodulii limfatici și oasele în 1%.

Tabelul nr. 2
Localizarea tuberculozei

Localizarea bolii	Numărul abs.	%
Pulmonar	5004	91,1
Extrapulmonar	489	8,9
Total	5493	

Una dintre marile preocupări pentru infecția TB este diagnosticul tardiv, atunci când persoanele sunt diagnosticate în stadii avansate de boală. În cursul anului 2011, mai mult de 40% din cazurile notificate au fost diagnosticate foarte târziu, în faza de destrucție, ceea ce reprezintă un risc sporit atât pentru perso-

nal (legate de succesul individual al tratamentului), cât și, de asemenea, un risc social (o perioadă mai îndelungată de contactare cu persoane sănătoase).

Tabelul nr. 3
Fazele procesului

Fazele procesului	Numărul abs.	%
Infiltrație	3301	60,1
destrucție / unilaterală	1531	27,9
destrucție / bilaterală	556	10,1
destrucție / necunoscută	105	1,9
Total	5493	

La 30% (1690 cazuri) dintre persoanele TB notificate au fost stabilite anumite comorbidități, cele mai importante dintre ele fiind atribuite utilizării alcoolului și coinfecției HIV.

2. Diagnosticul de laborator al tuberculozei în Republica Moldova, 2011

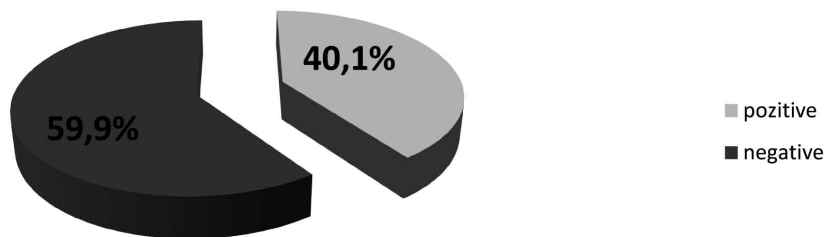
2.1. Microscopia

Conform algoritmului național, toate cazurile suspecte de TB sunt testate prin metoda microscopică, test primar de screening efectuat de către Centrele Microscopice. Suplimentar probele sunt transmise ulterior către laboratoarele regionale de referință pentru examinarea culturală, identificare și TSA.

Potrivit datelor, investigațiile microscopice au fost prescrise și efectuate în 96,3% dintre cazurile notificate.

Din numărul pacienților microscopic examinați, în 40,1% au fost determinate rezultate pozitive. După cum putem vedea, microscopia rămâne o metodă de elecție primară utilizată pe larg, dar cu o sensibilitate destul de mică.

7. Rata de pozitivitate în examenul microscopic



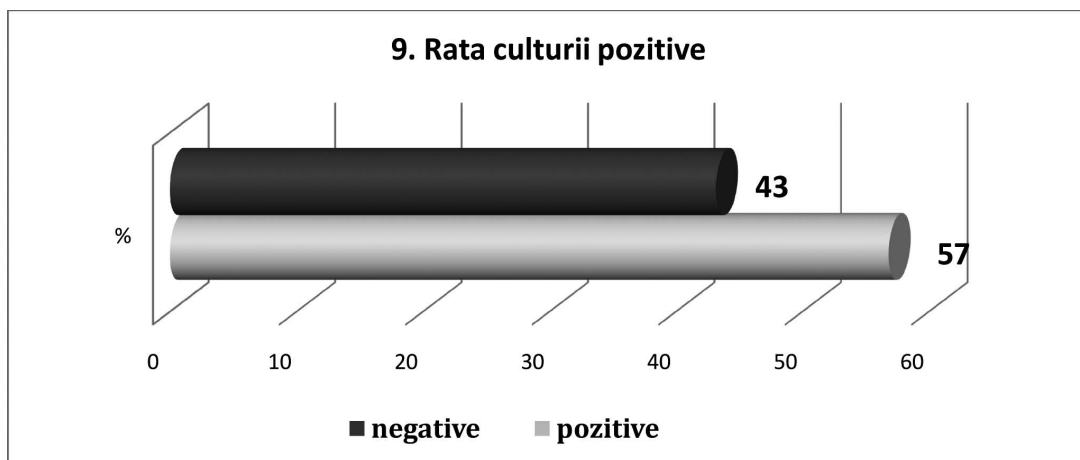
Rezultatele microscopice pozitive au fost gradate conform datelor prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul nr. 4
Gradația microscopică

Gradarea	Nr. Abs.	%
1/100	280	13,2
1+	882	41,7
2+	496	23,5
3+	456	21,6
Total	2114	100

2.2 Cultura

Pentru 4667 persoane (85%) au fost efectuate investigații culturale, dintre care la 56,8% de cazuri au fost determinate ca fiind pozitive.



Astfel, prin metoda culturală a fost posibilă creșterea ratei de confirmare microbiologică a tuberculozei cu 16,8%, ceea ce, din punctul nostru de vedere, este un avantaj, dar constituie o rată prea mică și care necesită a fi evaluată mai minuțios.

Rezultatul cultural pozitiv a fost gradat conform datelor prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul nr. 5
Gradarea creșterii pe medii de cultură solide

Gradarea	Nr. abs.	%
1+	1009	38,0
2+	733	27,6
3+	501	18,9
Necunoscut	409	15,4
Total	2652	

3. Prezentarea generală a cazurilor înrolate în studiu

3.1. Distribuția cazurilor eligibile pentru studiu

Analiza datelor de tuberculoză rezistentă la medicamente în Republica Moldova a fost efectuată prin utilizarea Sistemului Informațional SIME TB. Astfel, conform sistemului de notificare, în anul 2011, în Republica Moldova au fost notificate 5493 de cazuri, dintre care 5004 au fost cazuri pulmonare, inclusiv 3501

cazuri noi și 1476 cazuri retratamente. Din 1476 cazuri retratamente 57,5% au constituit cazurile de recidivă, 28,1% au fost după abandon și 14,5% au fost după eșec.

Tabelul nr. 6
Caracteristica pacienților eligibili

Tipul pacientului	Total	
	abs	%
Cazuri noi	3501	70,0
Retratamente	1476	29,5
- Recidivă	847	57,4
- Abandon	415	28,1
- Eșec	214	14,5
Tratamentul inițiat în afara țării	26	0,7
Cronic	2	0,1
Total cazuri pulmonare	5004	

Pacienții care au inițiat tratamentul în afara țării și cei cronici au fost excluși din studiu din cauza lipsei de date concludente.

În final, criteriile eligibile de includere în studiu au avut 4977 persoane cu tuberculoză pulmonară. Din acest grup, 4084 au fost incluși din Republica Moldova și 893 (18%) din regiunea transnistreană.

Dintre persoanele incluse în studiu, 4784 (96%) persoane au fost din sectorul civil și 193 (4,9%) din penitenciare.

Tabelul nr. 7
Caracteristica pacienților din sectorul civil și penitenciar

Sector	Total cazuri pulmonare	RM, malul drept		Transnistria	
		Abs. nr	%	Abs. nr	%
Civil	4784 (96,1%)	3946	96,6	838	93,8
Penitenciar	193 (4,9%)	138	3,4	55	6,2
Total 2011	4977	4084	82,1	893	17,9

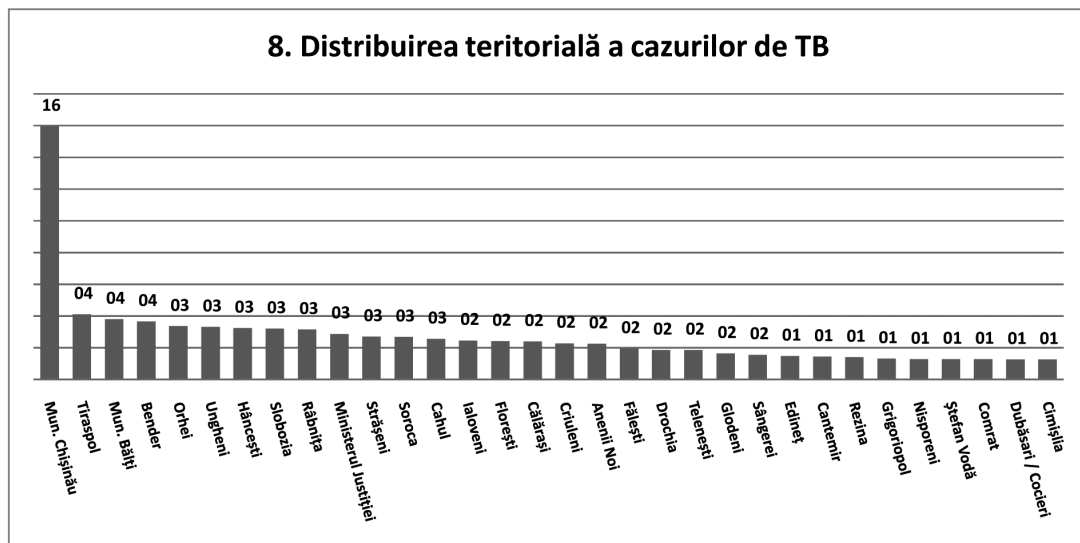
3.2. Caracteristica pacienților înrolați după sex, vârstă și teritoriu

Marea majoritatea a pacienților înrolați o reprezintă bărbați 74,8%, iar femeile constituie 25,2% (raportul 3 bărbați : 1 femeie).

Tabelul nr. 8
Caracteristica pacienților după sex și vârstă

Vârsta	B		F		Total	
	Număr absolut	%	Număr absolut	%	Număr absolut	%
0-4	5	9,3	1	16,7	6	0,1
5-14	16	14,4	21	56,8	37	0,7
15-24	356	58,3	255	41,7	611	12,3
25-34	890	71,5	355	28,5	1245	25,0
35-44	862	79,2	227	20,8	1089	21,9
45-54	947	83,4	188	16,6	1135	22,8
55-64	495	78,8	133	21,2	628	12,6
65	145	64,2	81	35,8	226	4,5
TOTAL	3716	74,7	1261	25,4	4977	

Pacienții înrolați au fost repartizați teritorial uniform; preponderent fiind înrolați din centrele mari, precum Chișinău (15%), Tiraspol (4,1%), Bălți (3,8%), Bender (3,7%), Orhei, Ungheni, Hâncești, vezi figura de mai jos.



3.3. Caracteristica pacienților cazuri noi TB după sex, vârstă

Din toate cazurile pulmonare, 70% reprezintă cazuri noi și 30% reprezintă cazuri după retratament.

În corespundere cu grupele de vârstă, cazurile noi de tuberculoză mai des au fost notificate în grupa de vârstă 5-14 ani (100%) și 15-24 ani (82%), însă mai puțin în grupele de vârstă adulte. În același timp, în grupa de vârstă 35-44 ani cazurile noi de tuberculoză se notifică mai rar comparativ cu alte grupe de vârstă (35%), aceștia mai des fiindificați ca și cazuri secundare, cu un istoric de tratament.

Tabelul nr. 9
Caracteristica cazurilor noi și retratamente după sex și vârstă

Vârsta	Cazuri noi		Retratament	
	abs	%	abs	%
0-4	4	66,6	2	33,3
5-14	37	100,0	0	0,0
15-24	501	82,0	110	18,0
25-34	883	70,9	362	29,1
35-44	708	65,0	381	35,0
45-54	769	67,8	366	32,2
55-64	432	68,8	196	31,2
65	168	74,3	58	25,7
TOTAL	3501	70,4	1476	29,6

3.4. Caracteristica pacienților cazuri secundare TB după sex, vârstă

Cazurile de retratamente au inclus 57,4% cazuri recidive, 28,1% cazuri după abandon și 4,4% cazuri după eșec. Majoritatea cazurilor din grupul recidive a fost notificat la grupul de vârstă 45-54 ani (26,8%) și 24,6% în grupa de vârstă 35-44 ani. Din grupul abandon mai frecvent fac parte grupele de vârstă 25-34 ani (32,8%) și 35-44 ani (30,1%). Cazurile cu eșec mai des au fost notificate la pacienții din grupa de vârstă 25-34 ani (28,6%) și 45-54 ani (23,5%).

Tabelul nr. 10

Caracteristica cazurilor de retratamente după sex și vârstă

Vârsta	Retra- tament	Recidivă		Abandon		Eșec	
	abs	abs	%	abs	%	abs	%
0-4	2	1	0,1	0	0,0	1	0,5
5-14	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
15-24	110	43	5,1	40	9,6	27	12,7
25-34	362	165	19,5	136	32,8	61	28,6
35-44	381	208	24,6	125	30,1	48	22,5
45-54	366	227	26,8	89	21,4	50	23,5
55-64	196	152	17,9	22	5,3	22	10,3
65	58	51	6,0	3	0,7	4	1,9
Total	1475	847		415		213	

3.5. Caracteristica rezultatelor de laborator ale cazurilor înrolate în studiu

De regulă, pacienții suspecți de TB au colectat probe pentru teste de laborator (2 probe, 1 preferențial de dimineață) înainte de inițierea tratamentului. Microscopia a fost efectuată în Centrele Microscopice. Pentru izolarea, identificarea și testele TSA probele au fost transportate către cele 3 Laboratoare Regionale de Referință (Vorniceni, Bender, Balti) și 1 Laborator Național de Referință (Chișinău). Laboratoarele au utilizat medii de cultură solidă (1 tub LJ și 1 tub cu mediu solid preparat în laborator), atât pentru diagnosticul tuberculozei, cât și pentru monitorizarea tratamentului.

Pentru TSA a fost efectuată metoda concentrațiilor absolute pe medii de cultură solide (mediu LJ procurat, similar pentru toate laboratoarele) descrisă anterior.

Investigațiile microscopice.

Microscopia a fost efectuată în 96,6% din pacienții înrolați, în 45,5% din cazuri pacienții au avut 1 sau mai multe rezultate microscopice pozitive pe parcursul perioadei de studiu. 198 cazuri nu au avut nici un rezultat microscopice, dintre care în 52,5% de cazuri investigațiile nu s-au efectuat, iar în 47% de cazuri lipsesc datele.

Astfel, s-a observat că microscopia este metoda cel mai des utilizată pentru diagnosticul tuberculozei, dar cu o sensibilitate destul de variabilă pentru confirmarea pacienților de TB.

Cultura

Investigațiile culturale au fost indicate și efectuate pentru 85,0% din pacienții înrolați, indicator ce a variat de la teritoriu la teritoriu. Spre exemplu, Râbnîța, Briceni, Tiraspol, Sângerei, Leova, Florești, Bender, Comrat, Ceadâr-Lunga, Edineț și, de asemenea, în mun. Chișinău prezintă o rată mai joasă de indicare și efectuare a investigațiilor culturale comparativ cu indicatorul național.

Rata pozitivității pentru metoda culturală în țară este de 60,8%, însă acest indicator poate fi foarte diferit de la teritoriu la teritoriu. Cea mai joasă rată de pozitivitate s-a determinat în Ocnița, Florești, Drochia, Briceni, Bender, Soroca, Ialoveni, mun. Chișinău, Glodeni, Taraclia, Sângerei, Telenești, Ungheni și Dondușeni.

Majoritatea regiunilor (55%) care prezintă o rată joasă a metodei culturale sunt deservite de LRR Bălți, 22% de LNR Chișinău, 11% de LRR Vorniceni și 11% de LRR Bender.

DST

În 96,5% cazuri TB pulmonară cu rezultate culturale pozitive au fost efectuate TSA pentru prima linie. Ca rezultat, 2507(50,1%) din pacienții înrolați au prezentat 1 sau mai multe TSA pe perioada de studiu.

Tabelul nr. 11
Investigații de laborator pentru pacienții înrolați în studiu

Tipul pacientului	Total		Cultura efectuată		Cultura pozitivă			DST		
	abs	%	abs	%	abs	Rata cultura pozitivă	% din pacienții înrolați	abs	% din cultura pozitivă	% din pacienții înrolați
Cazuri noi	3501	70,3	2987	85,3	1677	56,1	47,9	1628	97,1	46,5
Retratamente	1476	29,7	1264	85,6	905	71,6	61,3	872	96,4	59,1

Recidive	847	57,4	709	83,7	448	63,2	52,9	435	97,1	51,4
Abandon	415	28,1	361	87,0	291	80,6	70,1	273	93,8	65,8
Eșec	214	14,5	194	90,7	166	85,6	77,6	164	98,8	76,6
Total cazuri pulmonare	4977	100,0	4251	85,4	2582	60,7	51,9	2500	96,8	50,2

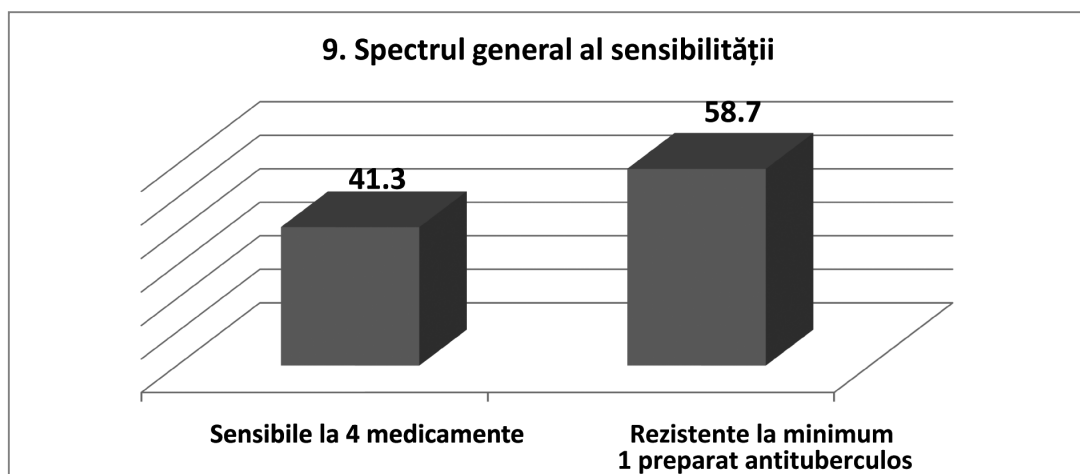
În timpul analizei rezultatelor din sistemul electronic s-a observat că nu toate datele existente sunt prezente în raportul final SIME TB, nu toate rezultatele pozitive sunt exportate din forma TB-06 către forma TB-089; unele rezultate TSA nu sunt anexate și corelate cu pacientul notificat. În această situație, multe rezultate pentru mai mulți pacienți lipsesc și nu sunt evaluate în rapoartele anuale finale.

Pentru a completa studiul realizat, rezultatele de laborator ale pacienților înrolați în studiu au fost completate cu cele din forma TB-06 și din registrele de laborator din cadrul LNR.

4. Caracteristica tuberculozei rezistente în Republica Moldova, 2011

4.1. Prezentare generală

Bazat pe studierea a 2500 cazuri cu rezultate TSA, a fost determinat că 1032 (41,3%) din toate cazurile testate au fost sensibile la toate cele 4 medicamente de linia I (INH, RIF, EMB, SM) și pentru 1468 (58,7%) de cazuri a fost determinată rezistența la unul sau mai multe medicamente.



Cele mai multe cazuri sensibile au fost atestate în grupul cazurilor noi – 827, care constituie 80,1% din toate cazurile sensibile notificate și 19,9% (205 cazuri) în cazurile retratamente, respectiv.

Rezistența la medicamente a fost determinată la 802 persoane, cazuri noi, ceea ce constituie 54,6% din numărul total al cazurilor rezistente notificate și 666 de cazuri (45,4%) în grupul retratament, respectiv.

Conform tipului de rezistență, cazurile rezistente totale au fost distribuite ca monorezistență – în 259 de cazuri (17,6%), MDR-TB – 1027 de cazuri (69,9%), alte spectre – 182 (12,4%).

Spectrul/paternul de rezistență la medicamente a fost calculat conform recomandărilor OMS. A se vedea tabelul 12.

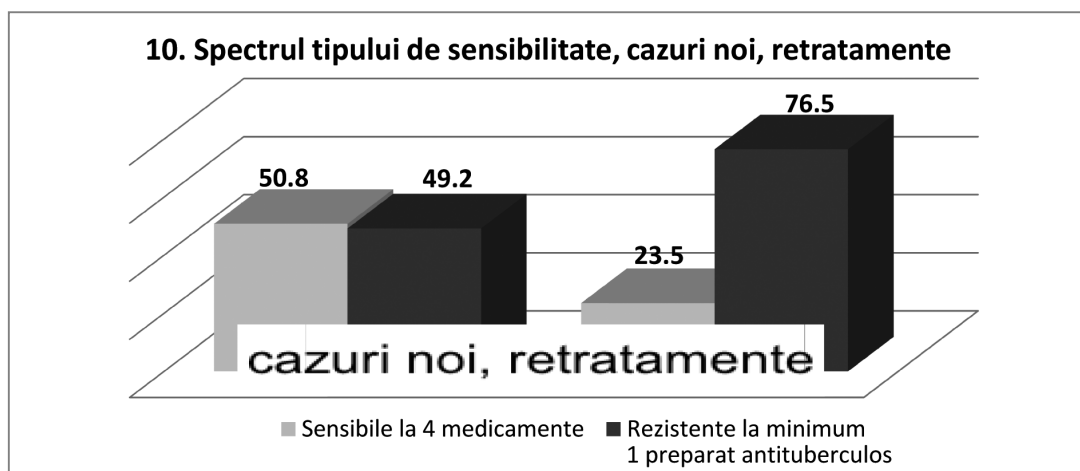
Tabelul nr. 12
Monitorizarea rezistenței la medicamente anti-TB, RM, 2011

Monitorizarea tuberculozei în R. Moldova						
Ianuarie-decembrie, 2011	Abs	%		%	Abs	%
Numărul total al pacienților	1628		872		2500	
Sensibil pentru toate preparatele	827	50,8	205	23,5	1032	41,3
INH	645	39,6	615	70,6	1260	50,4
RMP	490	30,1	561	64,4	1051	42,0
EMB	341	20,9	419	48,1	760	30,4
SM	674	41,4	595	68,3	1269	50,8
Total orice tip de rezistență	802	49,2	666	76,5	1468	58,7
MONOH	59	3,6	14	1,6	73	2,9
MONOR	9	0,6	5	0,6	14	0,6
MONOE	19	1,2	6	0,7	25	1,0
MONOS	117	7,2	30	3,4	147	5,9
Total monorezistență	204	12,5	55	6,3	259	10,4
INH+RMP	29	1,8	36	4,1	65	2,6
INH+RMP+EMB	4	0,2	7	0,8	11	0,4

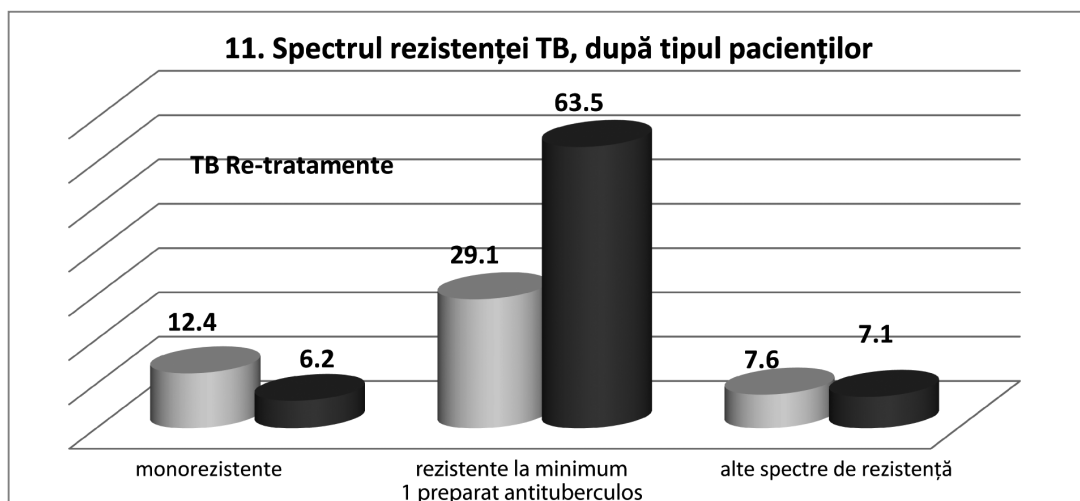
INH+RMP+SM	169	10,4	127	14,6	296	11,8
INH+RMP+EMB+SM	273	16,8	382	43,9	655	26,2
Total MDR	475	29,2	552	63,4	1027	41,1
INH+SM	73	4,5	33	3,8	106	4,2
INH+EMB	7	0,4	3	0,3	10	0,4
INH+EMB+SM	31	1,9	13	1,5	44	1,8
RMP+EMB	1	0,1	0	0,0	1	0,0
RMP+SM	5	0,3	2	0,2	7	0,3
RMP+EMB+SM	0	0,0	2	0,2	2	0,1
EMB+SM	6	0,4	6	0,7	12	0,5
Alt spectru	123	7,6	59	6,8	182	7,3
Cultura pozitivă	1677	97,1	905	96,3	2582	96,8

Conform datelor finale, jumătate din cazurile noi (49,2%) sunt infectați primar cu tulpini ce prezintă rezistență la unul sau mai multe preparate antituberculoase (fig. 10).

În cazurile cu retratamente, infectarea are loc tot preponderant cu tulpini rezistente – mai mult de 76,5% de persoane din grupul retratament sunt infectate cu tulpini rezistente.



În 2011 au fost determinate 1468 pacienți cu rezistența la medicamente antituberculoase, ceea ce constituie 30% din toate cazurile notificate. Majoritatea sunt cazuri MDR-TB (29% cazuri noi și 63,5% cazuri retratamente).



Prevalența rezistenței în cazurile noi, RM, 2011.

Pentru pacienții cazuri noi s-au determinat următoarele rezultate:

- Sensibile la toate 4 preparate de prima linie – 827 persoane (50,8%)
- Rezistente – 802 persoane (49,2%)
 - MDR-TB – 475 (29,2%)
 - Monorezistente – 204 (12,5%)
 - Alte spectre de rezistență – 123 (7,6%)

Prevalența rezistenței în rândul cazurilor secundare, RM, 2011.

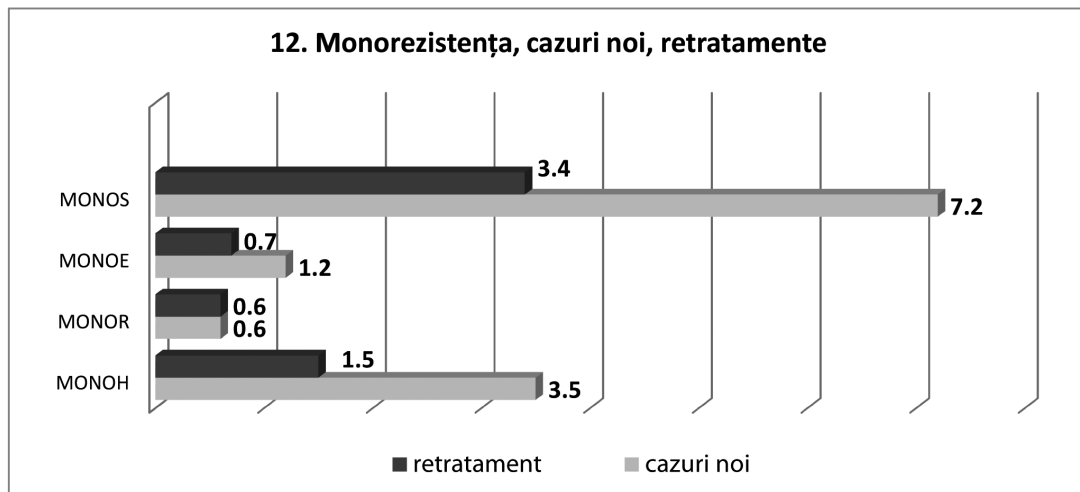
Pentru pacienții cazuri secundare s-au determinat următoarele rezultate:

- Sensibile la toate preparatele de prima linie – 205 persoane (**23, 5%**)
- Rezistente – 666 persoane (**76,5%**)
 - MDR-TB – 552 (**63,5%**)
 - Monorezistente – 55 (**6,3%**)
 - Alte spectre de rezistență – 59 (**76,8%**)

4.2. Monorezistența în cazurile noi și retratamente

În general, monorezistența a fost determinată în 12,5% în cazurile noi, și 6,3% în cazurile retratamente

Nivelul monorezistenței în general este foarte scăzut. În cazurile primare cel mai frecvent apare rezistența la *streptomycină* 7,2% (în retratamente-3.4%), pentru *izoniazid* 3.5% (în retratamente – 1.5%). Există foarte puține cazuri de rezistență la *rifampicin* și *ethambutol* în ambele cazuri.



4.3. Alte spectre de rezistență, cazuri primare și secundare

Alte modele de rezistență, cu excepția mono și rezistența multiplă la preparatele antituberculoase nu sunt frecvente în Republica Moldova. Cea mai frecventă combinație este atribuită pentru *izoniazidă* și *streptomycină* – 4,5%, în cazuri noi și 3,9% în cazuri secundare.

4.4. Rezistența multiplă la preparatele antituberculoase (MDR-TB), cazuri primare și secundare

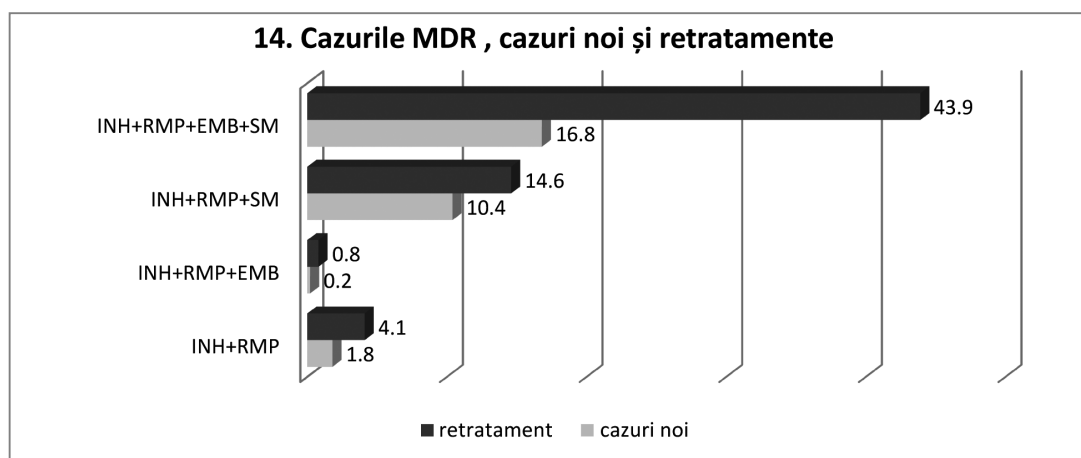
S-a determinat o rată înaltă a cazurilor de MDR-TB, atât pentru cazurile noi (475 cazuri – 29,2%) cât și pentru cazurile secundare (552 – 62,7%). Rezultatele obținute în studiul nostru sunt mai mari decât în raportul anual oficial (26,1% – 2011). În cadrul acestui studiu au fost luate în considerare cazurile pozitive prezente din forma TB-06, dar lipsă în forma TB-089 (suplimentar au fost identificate 10% cazuri cultură pozitivă); cazurile depistate și neintroduse din diferite motive de către LNR (10 cazuri); de asemenea, cazurile care au rezultate

doar pentru H și R, dar nu și pentru alte preparate de prima linie; de asemenea, au fost incluse cazurile din partea B a formei TB-089, care de obicei nu se ia în considerare în raportul final oficial.

Spectrul rezistenței antituberculoase, în cazul MDR este foarte diferit și poate varia în mod semnificativ în grupul cazuri noi și retratament.

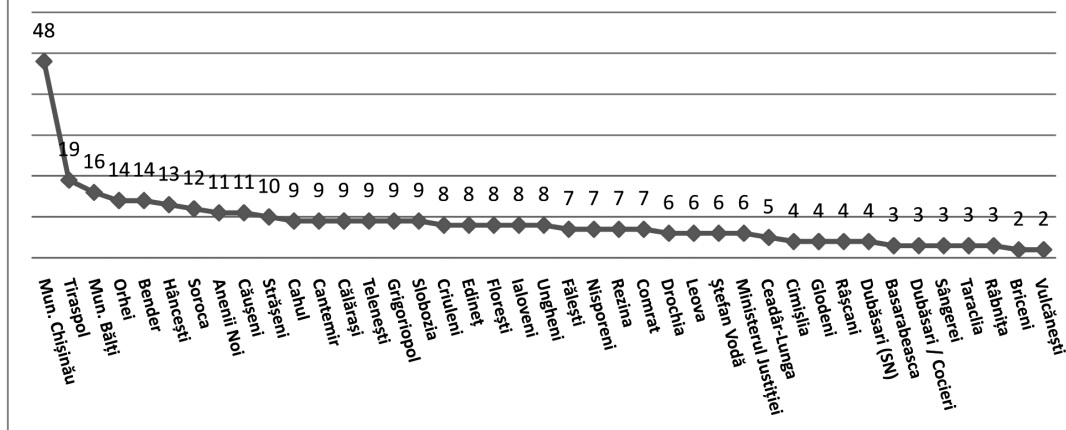
În ambele cazuri nu se întâlnește des modelul de rezistență singular doar pentru *izoniazidă* și *rifampicină*. De obicei, suplimentar, la rezistența pentru *izoniazidă* și *rifampicină* apare rezistența la *streptomycină* și *etambutol*. Acest tip complică evoluția infecției la pacient, cât și succesul tratamentului pentru bolnavii de TBC.

Spectrul de rezistență MDR este combinația cel mai des întâlnită atât pentru cazurile noi, cât și pentru grupul cazurilor de retratament. În cazurile retratament a fost observată o rată mai mare de rezistență la toate cele 4 medicamente, ceea ce poate fi un indicator de confirmare pentru tratamentul anterior fără succes și dobândirea rezistenței în timpul ultimului curs de tratament.



În momentul de față toate teritoriile din RM au înregistrat 1 sau mai multe cazuri de MDR-TB printre cazurile noi, fără excepție, inclusiv instituțiile penitenciare.

15. Numărul cazurilor MDR-TB conform teritoriilor



Cazurile MDR-TB primare

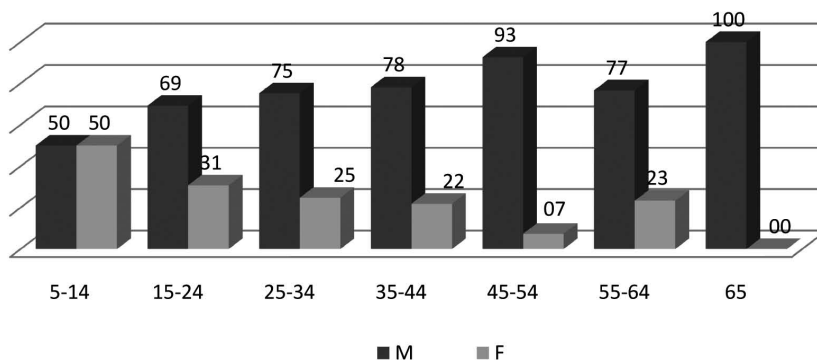
În cadrul studiului pentru determinarea distribuției după vârstă și sex a fost selectat un grup de 359 cazuri, prezente în sistemul electronic. Rezultatele demonstrează că cel mai frecvent MDR-TB fac persoanele de vârstă 25-34 ani (32,6%), urmate de grupa 35-44 ani (24,2%). Conform studiului efectuat în 2006 cea mai afectată grupă cu MDR-TB au fost persoanele de vârstă 15-24 ani (28%) .

Tabelul nr. 13.
Distribuția cazurilor MDR_TB după vârstă

	Abs. nr.	0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65
Total	359	0	2	52	117	87	68	30	3
	%	0	0,6	14,5	32,6	24,2	18,9	8,4	0,8

MDR-TB dezvoltă mai des bărbații decât femeile. Conform studiului dat, bărbații prezintă circa 78,1% cazuri MDR-TB și femeile – 21,4%.

16. Cazuri MDR-TB după vârstă și sex



Cazurile MDR-TB retratamente

Din 872 cazuri secundare 205 (23,5%) sunt sensibile la toate cele 4 preparate antituberculoase și 667 (76,5) sunt rezistente la unul sau mai multe preparate.

S-a determinat că din 872 cazuri secundare, numărul recidivelor a constituit 125 cazuri (14,3% – sensibile, 82,6% MDR-TB, restul – alte spectre de sensibilitate), abandon – 59 cazuri (6,8% sensibile și 62,6% MDR-TB) și eșec – 21 cazuri (2,4% sensibile și 76,2% MDR-TB).

Tabelul nr. 14
Distribuția MDR TB în rândul cazurilor TB retratamente

Tip pacient	DST total	Sensibile		Rezistente	
	abs	abs	%	abs	%
Cazuri noi	1628	827	50,8%	801	49,2%
Retratamente	872	205	23,5	667	76,5
Recidive	435	125	14,3	310	46,5
Abandon	273	59	6,8	214	32,1
Eșec	164	21	2,4	143	21,4

Rezistența antituberculoasă în penitenciare

În studiul nostru au fost incluse 193 cazuri din sectorul penitenciar (96 cazuri noi (49,7%) și 97 retratamente (50,3%). La 123 cazuri (63,6%) au fost indicate și efectuate investigații culturale, dintre care 65 (52,8%) persoane au fost

pozitive. Toate tulpinile pozitive au fost testate pentru determinarea sensibilității la medicamente. Rezultatele finale se pot vizualiza în Tabelul 15.

Tabelul nr. 15

Monitorizarea tuberculozei în sectorul penitenciar

Monitorizarea tuberculozei în sectorul penitenciar						
Ianuarie - Decembrie, 2011	Cazuri noi		Retratamente		Total	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Total număr pacienți	27		38		65	
Sensibile la toate preparatele	10	37,0	2	5,3	12	18,5
Rezistente la 1 sau mai multe preparate	17	63,0	36	94,7	53	81,5
Total MDR	7	25,9	33	86,8	40	61,5
Alte spectre	10	37,0	3	7,9	13	20,0

S-a determinat că persoanele ce fac primar tuberculoză în penitenciare se pot infecta primar cu o tulpină rezistentă la unul sau mai multe preparate foarte des – în 63,0% de cazuri, MDR-TB constituind 25,9%. Dar și mai evidentă este rezistența ce apare la infectarea cazurilor secundare ce ajunge până la 94,7 %, dintre care MDR-TB îi revine 86,8 %.

Rezistența antituberculoasă la persoanele HIV pozitive

Din 292 cazuri HIV pozitive, 146 cazuri (50%) sunt cultural pozitive. În 114 cazuri există rezultatul testelor de sensibilitate, vezi tabelul 16.

Tabelul nr. 16

Monitorizarea tuberculozei la pacienții HIV pozitivi

Monitorizarea tuberculozei la pacienții HIV pozitivi						
Ianuarie - Decembrie, 2011	Cazuri noi		Retratamente		Total	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Total număr pacienți	82		32		114	
Sensibile la toate preparatele	32	39,0	5	15,6	37	32,5

Rezistente la 1 sau mai multe preparate	50	61,0	27	84,4	77	67,5
Total MDR	31	37,8	22	68,8	53	46,5
Alte spectre	19	23,2	5	15,6	24	21,1

Ca rezultat, s-a determinat că majoritatea pacienților TB HIV + sunt pacienți cu forme primare de TB (71%), dar care deseori se infectează primar cu o tulpină rezistentă (61%), cazurile de MDR-TB la persoanele HIV pozitive constituind 37,8%. În cazurile secundare crește evident rezistența, prezentă deja la 84,4% de cazuri și MDR-TB prezent în 68,8 %. Din 114 cazuri de coinfecție TB-HIV, 25 cazuri au fost letale, cauzate de progresia infecției TB.

Partea IV.

DISCUȚII

Studiul privind supravegherea rezistenței antituberculoase a evidențiat, că TB rămâne a fi o problemă serioasă pentru Republica Moldova, cu o povară mare pentru moment și, eventual, cu consecințe și impact major pentru viitor.

Incidența cazurilor noi în anul 2011 a constituit 114,1 la 100 mii populație, mai mult cu 1% în comparație cu anul precedent, dar mai mic cu 17,0% decât în anul 2005 (133,9 la 100 mii populație), când a fost înregistrată cea mai mare incidență prin TB. Din anul 2005 se observă o scădere lentă a incidenței tuberculozei în Republica Moldova.

În această perioadă au fost notificate 5439 cazuri TB, inclusiv 5004 cazuri pulmonare, dintre care 3501 au constituit cazurile noi și 1476 cazuri secundare (847 – recidive, 415 – abandon și 214 – eșec).

Pentru studiu, pacienții au fost înrolați, atât din instituțiile spitalicești, cât și din instituțiile de ambulator. Cazurile de TB suspecte au fost declarate conform Formei TB-089, toate datele fiind introduse ulterior în sistemul electronic SIME TB.

Conform statutului social, **majoritatea cazurilor notificate de TB sunt șomeri (55%), 10,7% – persoane cu dizabilități și 9% pensionari și doar 18,8% angajați.** Aceste rezultate ar trebui luate în considerare la planificarea măsurilor de control și prevenire, cu măsuri strict direcționate către grupele majore de risc pentru TB – șomeri, persoane socialmente vulnerabile.

Peste 15% dintre persoanele cu TB notificate au fost peste hotarele țării în decursul anului precedent. Aproximativ 11% au menționat că au fost în detenție în ultimele 6 luni de la apariția bolii. Astfel, **migrația și detenția rămân a fi factori considerabili cu risc major pentru TB.**

În ciuda unui sistem bine stabilit și a unei rețele de laborator structurate, rata pacienților cărora li s-a indicat metoda culturală nu este în concordanță cu realizările în acest domeniu. **Doar în 80% dintre pacienți cu TB li s-au efectuat investigații de laborator (cultura).** Luând în considerare faptul că, la acest moment, țara are posibilitate de a testa toți pacienții TB prin metoda cultura-

lă, această cifră este insuficientă pentru realizarea eficientă a PNCT. Acest lucru este esențial la obținerea testului de sensibilitate pentru preparatele antituberculoase, care este crucial în inițierea tratamentului corect. Motivele ratei scăzute de efectuare a investigațiilor microbiologice pot fi diferite, dar unele dintre ele necesită a fi luate în considerare, precum:

- Referitoare la teritoriu – probleme legate de sistemul de curierat sau personalul nu este informat,

- Referitoare la medic – medicul nu prescrie investigațiile microbiologice,

- Legate de pacient – s-a mutat în afara țării,

- Referitoare la sistemul electronic SIME TB:

- unele investigații de laborator introduse în SIME TB în forma TB-06 nu sunt corelate/unite și nu sunt afișate în forma TB-089, astfel nu apar în raportul final. De exemplu: pentru microscopie au fost pierdute circa 3% din rezultatele pozitive care nu sunt prezente în TB-089; pentru cultură s-au pierdut circa 10% din rezultate pozitive; rezultatele din partea B a formularului TB-089 nu sunt evidente în raportul final.

- rezultatele nu au fost introduse în sistemul electronic. Doar în LNR din diverse motive (probleme cu conexiunea la Internet, probleme legate de software, personal, etc) nu au fost introduse rezultatele de laborator pozitive pentru circa 30 de pacienti (care nu au nici un rezultat pozitiv în SIME TB) jumătate dintre ele fiind cu rezistență.

- din cauza lipsei controlului calității pentru sistemul electronic SIME TB, s-au constatat multiple discrepanțe dintre rezultatele din sistemul electronic și rezultatele din registrele de laborator (numărul testelor efectuate, corectitudinea îndeplinirii, etc).

Astfel, acest studiu a arătat că, cu regret, rata de confirmare microbiologică (cultura pozitivă) este prea mică pentru capacitățile de laborator existente la moment în Republica Moldova. Doar 64% din cazurile pulmonare au unul sau mai multe rezultate pozitive la cultura.

Aceste probleme ar trebui identificate periodic și revizuite de către toate laboratoarele regionale de referință, cu soluționarea și rezolvarea lor. Posibil, va fi necesară revizuirea procedurilor de laborator, a practicilor de laborator sau

competenței personalului. Nu mai puțin importantă în această situație este aplicarea metodelor noi, rapide, care ar permite creșterea ratei de confirmare bacteriologică.

Dar, de fapt, crucial pentru viitorul apropiat al Servicului Micobacteriologic este necesitatea de consolidare a capacităților de laborator, cu implementarea unui Sistem de Management al Calității, care va permite creșterea calității investigațiilor, îmbunătățirea competenței lucrătorilor, care în final ar conferi o mai mare credibilitate rezultatelor de laborator.

Toate aceste probleme au condus la faptul că doar 48% din toți pacienții înrolați au avut teste de sensibilitate la preparatele antituberculoase (39% pentru cazuri noi și 68,9% pentru cazuri secundare). Acestea sunt de o importanță crucială, în special pentru cazurile noi, căci din lipsa testelor de sensibilitate pacienții nu au posibilitatea să fie tratați corect conform tulpinii individuale. De asemenea, cei neidentificați pot fi în timp o sursă potențială de transmitere a MDR-TB în comunitate.

Rezultatele studiului au arătat că MDR TB reprezintă o problemă serioasă în continuă creștere în Republica Moldova. Astfel, s-a demonstrat că TB sensibilă în rândul cazurilor noi este la nivelul de 50,8%, iar TB rezistentă – la 49,2%. În comparație, în anul 2006, potrivit datelor furnizate de către studiul de supraveghere a rezistenței antituberculoase, TB sensibilă printre cazurile noi a fost la nivelul de 57,1% și TB rezistentă – la 42,6%.

Luând în considerare rezultatele testelor de sensibilitate, s-a dovedit clar că fenomenul de rezistență are tendința de creștere în Republica Moldova. Comparând cu datele studiului anterior din anul 2006, s-a determinat că rezistența la cazurile primare a crescut cu aproape 5%, în special, ca urmare a cazurilor MDR-TB.

Prevalența MDR-TB în cazurile primare a fost determinată în 29,1% (în 2006 – 19,4%) și în 63,4% în cazurile secundare (în 2006 – 50,8%).

Monorezistența a fost observată la 12,5% (în 2006 – 14,3%) din cazuri primare și în 6,3% în cazurile secundare (în 2006 – 9,7%).

Polirezistență a fost stabilită la 7,6% (în 2006 – 9,2%) din cazurile primare și în 6,8% cazuri secundare (în 2006 – 10,4%).

Pe parcursul celor 5 ani a avut loc scăderea ratei de mono- și polirezistență cu creșterea cazurilor de MDR-TB în ambele grupuri de pacienți primari și secundari.

Explicația poate fi diferită:

- Din partea pacientului – complianța scăzută la tratament, migrația în afara țării și infectarea cu o nouă tulpină
- Din partea medicului – nu sunt îndeplinite corect strategiile programului DOT, gestionarea incorectă a cazurilor de tuberculoză
- Din partea instituțiilor medicale (spital, ambulatoriu) – lipsa unor măsuri de control al infecțiilor, cu posibila transmitere a tulpinilor rezistente la pacienții susceptibili, etc.

Aceste lucruri ar putea fi depășite printr-un program de control puternic, care ar reduce crearea rezistenței la preparatele antituberculoase în comunitate, cum ar fi o mai bună gestionare a tratamentului direct observat (DOT). Deoarece nu sunt premise științifice de dezvoltare și apariție de curând a unor noi produse terapeutice anti-TB, singurele opțiuni rămase pentru a preveni rezistența la medicamente sunt detecția precoce a cazurilor de TB, diagnosticul prompt și corect, determinarea spectrului de sensibilitate și inițierea unui tratament corect, precoce și eficient.

În plus, un factor important pentru un Program de control puternic rămâne implementarea unui sistem de rutină de supraveghere a rezistenței antituberculoase care va furniza informații ce vor servi ca indicatori eficienți la evaluarea programelor de control.

CONCLUZII

1. Incidența TB în țară a crescut în ultimul an în comparație cu 2010 – 114,3 la 100 mii populație, și 113,1 la 100 mii populație în 2010.
2. Prevalența prin TB variază destul de mult în dependență de teritoriu, de la 58,6 la 100 mii populație în Vulcănești la 193.9 la 100 mii populație în Râbnîța.
3. Prin metode bacteriologice au fost investigați 80% dintre pacienții cu TB notificați în 2011.
4. Rata de pozitivitate prin metode bacteriologice la nivel național a fost la nivel de 64.2%.
5. Testarea sensibilității la medicamente a fost efectuată în 93% din cazurile bacteriologic pozitive, sau 48% din numărul total de pacienți notificați în țară în această perioadă.
6. Conform rezultatelor studiului în cauză, s-a constatat că 40.3% din pacienți au fost sensibili la toate preparatele de prima linie, (INH, RIF, EMB, SM), și în 59.8% cazuri s-a constatat rezistență la unul sau mai multe preparate.
7. MDR-TB s-a constatat în 42,1% din toate cazurile TB (26,01% la pacienții TB Caz Nou și 63.9% la pacienții cu retratamente TB); monorezistența – în 10.4% cazuri și altă rezistență – 7.6%.
8. Pentru îmbunătățirea indicatorilor de performanță a serviciului de diagnostic de laborator a tuberculozei trebuie inițiată procedura de implementare a Sistemului de Management al Calității de Laborator conform ISO 15189.
9. Sistemul electronic SIME TB poate oferi date diverse pentru monitorizarea și evaluarea tratamentului TB în Moldova, dar necesită o evidență strictă a controlului calității a datelor introduse la nivel național.
10. PNCT și LNR trebuie să implementeze supravegherea rezistenței antituberculoase la nivel național pentru prima linie și extinderea testării pentru linia a doua.

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Framework action plan to fight tuberculosis in the European Union. Stockholm: ECDC; Feb 2008. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0803_SPR_TB_Action_plan.pdf
2. Hollo V, Zucs P, Ködmön C, Sandgren A, Manissero D. Marking 15 years of efforts towards a comprehensive European TB surveillance system: the epidemiological situation of TB in the EU/EEA in 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(12):pii=19822. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19822>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Progressing towards TB elimination. Stockholm: ECDC; Nov 2010. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101111_SPR_Progressing_towards_TB_elimination.pdf
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/ World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: ECDC; Mar 2012. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
5. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002;19(4):765-75.
6. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(12):pii=19825. Available from: <http://>

www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19825

7. Drobniewski FA, Nikolayevskyy V, Hoffner S, Pogoryelova O, Manissero D, Ozin AJ. The added value of a European Union tuberculosis reference laboratory network – analysis of the national reference laboratory activities. *Euro Surveill.* 2008;13(12):pii=8076. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8076>
8. World Health Organization(WHO). Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva: WHO; 2007. [Accessed 6/10/2011]. Available from http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/full.pd

