

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

**BULETINUL**  
**ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI**  
**ȘTIINȚE MEDICALE**

*REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ*

Fondată în anul 2005  
Apare de 4 ori pe an

3(63)/2019

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.  
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

**Revista este consacrată aniversării a 60 ani de la fondarea  
Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**

**CHIȘINĂU 2019**

**REDACTOR-ȘEF**

**Gheorghe Țîbîrnă**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI**

**Ion Ababii**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Stanislav Groppa**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

**Gheorghe Ghidirim**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Teodor Furdui**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Eva Gudumac**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Mihai Popovici**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Vladimir Hotineanu**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Nicolae Opopol**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Eremia Zota**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Ion Corcimaru**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Viorel Prisacari**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Victor Ghicavii**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Alexandru Eremia**, prof. univ., Cluj-Napoca, România

**Adrian Țîbîrnă**, dr. București, România

**Irinel Popescu**, prof. univ., București, România

**Aurel Grosu**, prof. univ., Republica Moldova

**Bogdan Popa**, prof. univ., București, România

**Constantin Iavorschi**, prof. univ., Republica Moldova

**Constantin Spinu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof. univ., m.c. ANȘU, Kiev, Ucraina

**Ghenadie Curocichin**, prof. univ., Republica Moldova

**Gheorghe Ciobanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Gheorghe Rojnovanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ian Toma**, prof. univ., Washington, SUA

**Ion Bahnarel**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Moldovanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Țîbîrnă**, prof. univ., Republica Moldova

**Marianna Karamanou**, prof. univ., Creta, Grecia

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof. univ., Sibiu, România

**Mihail Davidov**, prof. univ., Moscova, Federația Rusă

**Norina Consuela Forna**, prof. univ., Iași, România

**Oleg Calenici**, prof. univ. Havre, Franța

**Olga Cernetchi**, prof. univ., Republica Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof. univ., Republica Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof. univ., Franța

**Ricard Cervera**, prof. univ., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof. univ., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf. cercet., Republica Moldova

**Victor Botnaru**, prof. univ., Republica Moldova

**Victor Vovc**, prof. univ., Republica Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

**Leonid Chișlaru**, conf. univ., Republica Moldova

**Oleg Cobileanschi**, prof. univ., Republica Moldova

**SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI**

**Elena Tudor**, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. al AȘMM

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Цыбырнэ Георге**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Абабий Ион**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Станислав Гроппа**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Георге Гидирим**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Теодор Фурдуй**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Георге Палади**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Ева Гудумак**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Михай Попович**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Владимир Хотиняну**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Николае Опопол**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Еремия Зога**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Ион Корчимару**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виорел Присакарь**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виктор Гикавый**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Александр Еремия**, проф., Клуж-Напока, Румыния

**Адриан Цыбырнэ**, доктор, Бухарест

**Иринел Попеску**, проф., Бухарест, Румыния

**Аурел Гросу**, проф., Республика Молдова

**Богдан Попа**, проф., Бухарест, Румыния

**Константин Яворски**, проф., Республика Молдова

**Константин Спыну**, проф., Республика Молдова

**Екатерина Амосова**, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

**Генадие Курочкин**, проф., Республика Молдова

**Георге Чиобану**, проф., Республика Молдова

**Георге Рожновану**, проф., Республика Молдова

**Ян Тома**, проф., Вашингтон, США

**Ион Бахнарел**, проф., Республика Молдова

**Ион Молдовану**, проф., Республика Молдова

**Ион Цыбырнэ**, проф., Республика Молдова

**Марианна Караману** проф., Крета, Греция

**Михай-Леонид Нямуц**, проф., Сибиу, Румыния

**Михаил Давыдов**, проф., Москва, Россия

**Норина Консуела Фorna**, проф., Ясы, Румыния

**Олег Каленич**, проф., Гавр, Франция

**Олга Чернецки**, проф., Республика Молдова

**Олга Тагадюк**, проф., Республика Молдова

**Плуэн Пиер-Франсуа**, проф., Франция

**Ричард Червера**, проф., Барселона, Испания

**Роберт Пиет ван Оорт**, проф., Groningen, Голландия

**Рожер Леви**, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

**Валентина Стратан**, конф., Республика Молдова

**Виктор Ботнaru**, проф., Республика Молдова

**Виктор Вовк**, проф., Республика Молдова

**Владимир Поляков**, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

**Леонид Кышлару**, конф., Республика Молдова

**Олег Кобылянский**, проф., Республика Молдова

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА**

**Elena Tudor**, Ph.D. MD, associate professor, membru-cor. of ASMM

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Gheorghe Țîbîrnă**, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

**DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF**

**Ion Ababii**, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

**Stanislav Groppa**, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

**EDITORIAL BOARD**

**Gheorghe Ghidirim**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Teodor Furdui**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Eva Gudumac**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Mihai Popovici**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Vladimir Hotineanu**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Nicolae Opopol**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Eremia Zota**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Ion Corcimaru**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Viorel Prisacari**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Victor Ghicavii**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Alexandru Eremia**, prof., Cluj-Napoca, Romania

**Adrian Țîbîrnă**, dr. Bucuresti, Romania

**Irinel Popescu**, prof., Bucuresti, Romania

**Aurel Grosu**, prof., Republic of Moldova

**Bogdan Popa**, prof., Bucuresti, Romania

**Constantin Iavorschi**, prof., Republic of Moldova

**Constantin Spinu**, prof., Republic of Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ucraina

**Ghenadie Curocichin**, prof., Republic of Moldova

**Gheorghe Ciobanu**, prof., Republic of Moldova

**Gheorghe Rojnovanu**, prof., Republic of Moldova

**Ian Toma**, prof., Washington, USA

**Ion Bahnarel**, prof., Republic of Moldova

**Ion Moldovanu**, prof., Republic of Moldova

**Ion Țîbîrnă**, prof., Republic of Moldova

**Marianna Karamanou**, prof., Creta, Greece

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof., Sibiu, Romania

**Mihail Davidov**, prof., Moscow, Russia

**Norina Consuela Forna**, prof., Iasi, Romania

**Oleg Kalenici**, prof., Havre, France

**Olga Cernetchi**, prof., Republic of Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof., Republic of Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof., Franch

**Ricard Cervera**, prof., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf., Republic of Moldova

**Victor Botnaru**, prof., Republic of Moldova

**Victor Vovc**, prof., Republic of Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

**Leonid Chișlaru**, conf., Republic of Moldova

**Oleg Cobileanschi**, prof., Republic of Moldova

**EXECUTIV EDITOR OF NUMBER**

**Elena Tudor**, d.m.n, docent, člen-korr. AMHM

**COPERTĂ: Ion Timotin**

Adresa redacției:  
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);  
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;  
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40  
e-mail: sectiamed@asm.md

## CUPRINS

## SUMMARY

## СОДЕРЖАНИЕ

- |   |   |  |    |
|---|---|--|----|
| Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” - 60 de ani de la fondare.   | „Chiril Draganiuc” The Institute of Phthisiopneumology - 60 years since its foundation.   | Институт Фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк» - 60 лет со дня основания.  | 13 |
| <i>Constantin Iavorschi, Elena Tudor.</i> Performanțe științifice în domeniul ftiziopneumologiei  | <i>Constantin Iavorschi, Elena Tudor.</i> Scientific performance over the years in the field of phthisiopneumology  | <i>Константин Яворский, Елена Тудор.</i> Научная деятельность за годы в области фтизиопневмологии  | 24 |
| <i>Valentina Vilc, Sofia Alexandru, Valeriu Crudu, Andrei Corloteanu, Constantin Iavorschi, Dmitri Sain, Stela Bivol, Rita Seicaș, Victoria Petrica.</i> Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova                | <i>Valentina Vilc, Sofia Alexandru, Valeriu Crudu, Andrei Corloteanu, Constantin Iavorschi, Dmitri Sain, Stela Bivol, Rita Seicaș, Victoria Petrica.</i> Response to the tuberculosis epidemic in the Republic of Moldova               | <i>Валентина Вилк, София Александру, Валериу Круду, Андрей Корлотяну, Константин Яворский, Дмитри Саин, Стела Бивол, Рита Сейкаш, Виктория Петрика.</i> Ответ на эпидемию туберкулеза в Республике Молдова                 | 28 |
| <i>Ion Haidarli, Sofia Alexandru, Dmitri Sain, Elena Tudor, Valentina Vilc, Victor Eftodi, Serghei Ciobanu, Oleg Cazac, Anastasia Guzun.</i> Dinamica mortalității prin tuberculoză în diferite perioade de timp.                 | <i>Ion Haidarli, Sofia Alexandru, Dmitri Sain, Elena Tudor, Valentina Vilc, Victor Eftodi, Serghei Ciobanu, Oleg Cazac, Anastasia Guzun.</i> The dynamics of tuberculosis mortality in different time intervals.                        | <i>Ион Хайдарлы, София Александру, Дмитри Саин, Елена Тудор, Валентина Вилк, Виктор Ефтоди, Сергей Чобану, Олег Казак, Анастасия Гузун.</i> Динамика смертности от туберкулеза в различные периоды времени.                | 36 |
| <i>Aurelia Ustian, Vasile Popa, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Carmina Paladi, Adriana Niguleanu, Iulia Ghelis.</i> Caracteristica deceselor prin tuberculoză pulmonară în Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău. | <i>Aurelia Ustian, Vasile Popa, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Carmina Paladi, Adriana Niguleanu, Iulia Ghelis.</i> The characteristics of pulmonary tuberculosis deaths in the Municipal Hospital of Phthisiopneumology, Chisinau. | <i>Аурелия Устиян, Василе Попа, Константин Яворский, Алина Малик, Кармина Палади, Адриана Нигуляну, Юлия Гелис.</i> Характеристика смертности от туберкулеза легких в муниципальной больнице Фтизиопульмонологии, Кишинев. | 44 |
| <i>Aghigat Kadırov, Irada Ahundova, Sevindj Tagiyev.</i> Situația epidemiologică a tuberculozei în Republica Azerbaidjan.   | <i>Agigat Kadyrov, Irada Akhundov, Sevindzh Tagiyev.</i> Epidemiological situation in Tuberculosis in the Republic of Azerbaijan.   | <i>Азигат Кадырова, Ирада Ахундова, Севиндж Тагиева.</i> Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Азербайджанской республике.  | 48 |

- Marina Safaryan, Aghavni Gevorgyan, Gayane Minasyan.* Epidemiologia tuberculozei și situația pacienților cu boli mintale. **Marina Safaryan, Aghavni Gevorgyan, Gayane Minasyan.** Epidemiology of Tuberculosis and the situation among patients with mental illness. **Марина Сафарян, Агавни Геворкян, Гаянэ Минасян.** Эпидемиология туберкулеза и ситуация среди больных с психическими заболеваниями. **54**
- Lilia Todoriko, Igor Semianov.* Tuberculoza și diabetul zaharat: riscul combinării a două epidemii. **Lilia Todoriko, Igor Semianov.** Diabetes mellitus and tuberculosis: the risk of combination of two epidemics. **Лилия Тодорико, Игорь Семянов.** Сахарный диабет и туберкулез: риск сочетания двух эпидемий. **59**
- Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Albina Brumar, Victor Eftodi, Nina Ionița, Gheorghe Damaschin, Ilie Cernenco, Anastasia Tucan.* Utilizarea cartografierii și clasamentului localităților în aprecierea rezervorului infecției tuberculoase și abordarea sistemică în conduita și controlul situației epidemiologice a tuberculozei. **Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Albina Brumar, Victor Eftodi, Nina Ionița, Gheorghe Damaschin, Ilie Cernenco, Anastasia Tucan.** The use of mapping and ranking of rural settlements by assessing the tuberculosis infection and the systemic approach to the management and control of the epidemiological situation of TB. **Константин Яворский, Валентина Болотникова, Альбина Брумари, Виктор Ефтоди, Нина Ионица, Георгий Дамаскин, Илие Черненко, Анастасия Тукан.** Использование картографирования и ранжирования населенных пунктов в оценке резервуара туберкулезной инфекции и системном подходе к управлению и контролю эпидемиологической ситуации по туберкулезу. **64**
- Alexander Shurygin, Evgenia Vladimirovna Furina.* Conștientizarea infecției cu tuberculoza a femeilor din regiunea Perm. **Alexander Shurygin, Evgenia Vladimirovna Furina.** The awareness of tuberculosis infection in women of the Perm region. **Александр Шурыгин, Евгения Фурина.** Осведомленность о туберкулезной инфекции женщин Пермского края. **70**
- Anna Moscovciuc, Petru Crudu, Mihai Luchian, Irina Șincarenco, Anastasia Tomșa, Stela Curiev.* Bolile cronice netransmisibile pulmonare și combaterea lor în Republica Moldova ca un deziderat al timpului. **Anna Moscovciuc, Petru Crudu, Mihai Luchian, Irina Șincarenco, Anastasia Tomșa, Stela Curiev.** Chronic noncommunicable lung diseases and their combating in the Republic of Moldova as a time requirement. **Анна Московчук, Петру Круду, Михай Лукян, Ирина Синкаренко, Анастасия Томша, Стела Куриева.** Хронические неинфекционные заболевания легких и борьба с ними в Республике Молдова как требование времени. **72**
- Nadejda Pisarenco, Diana Condrațchi.* Problema mortalității cauzate de bolile netransmisibile pe plan global și în Republica Moldova. **Nadejda Pisarenco, Diana Condrațchi.** The problem of mortality from non-communicable diseases in the world and in the Republic of Moldova. **Надежда Писаренко, Диана Кондрачки.** Проблема смертности от неинфекционных заболеваний в мире и Республике Молдова. **75**

- Sergey Ponomarev, Larisa Rusakova, Sergey Sterlikov, Vladislav Kolomiyets, Stanislav Lisovsky.* Particularități gender ale tuberculozei în instituțiile penitenciare. **78**
- Sergey Ponomarev, Larisa Rusakova, Sergey Sterlikov, Vladislav Kolomiyets, Stanislav Lisovsky.* Gender characteristics of tuberculosis in prisons. **78**
- Сергей Пономарёв, Лариса Русакова, Сергей Стерликов, Владислав Коломиец, Станислав Лисовский.* Гендерные особенности туберкулёза в пенитенциарных учреждениях. **78**

## STUDII ȘI SINTEZE

- Zyulfi Kadimova.* Studiul posibilității perfecționării diferențierii între infecția tuberculoasă latentă și activă. **83**
- Zyulfi Kadimova.* Study of the possibility of improving the differentiation of latent and active tuberculosis infection. **83**
- Зюльфи Кадымова.* Изучение возможности усовершенствовании дифференциации латентной и активной туберкулезной инфекции. **83**
- Yulia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Liudmila Klochkova, Elena Vasilieva, Anna Mosina, Ghenadii Stepanov.* Analiza infecției tuberculoase la copiii cu rezultate negative a testului cu antigen tuberculos recombinant. **87**
- Yulia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Liudmila Klochkova, Elena Vasilieva, Anna Mosina, Ghenadii Stepanov.* Analysis of tuberculosis infection in children with negative results of the test with a recombinant tuberculosis antigen. **87**
- Юлия Яровая, Марина Лозовская, Елена Васильева, Людмила Клочкова, Анна Мосина, Геннадий Степанов.* Анализ туберкулезной инфекции у детей при отрицательных результатах пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным. **87**
- Marina Lozovskaya, Olga Zakharova, Natalia Nikiforenko, Alena Kurova.* Impactul screening-ului infecției tuberculoase prin metoda diaskintest-ului asupra situației epidemiologice a populației copiilor din Sankt-Petersburg. **92**
- Marina Lozovskaya, Olga Zakharova, Natalia Nikiforenko, Alena Kurova.* The effect of tuberculosis infection screening with diaskintest on tuberculosis epidemiological situation in child population of Saint-Petersburg. **92**
- Марина Лозовская, Ольга Захарова, Наталья Никифорова, Алена Курова.* Влияние скрининга туберкулезной инфекции методом диаскинтеста на эпидемиологическую ситуацию по среди детского населения Санкт-Петербурга. **92**
- Olga Shevchenko, Maria Novohatska, Maryna Kochueva, Olha Pohorielova.* Eficacitatea Hain MTBDR în determinarea rezistenței M. Tuberculoza la medicamente anti-tuberculoase. **97**
- Olga Shevchenko, Maria Novohatska, Maryna Kochueva, Olha Pohorielova.* The effectiveness of Hain MTBDR in determining the resistance of M. Tuberculosis to anti-tuberculosis drugs. **97**
- Ольга Шевченко, Мария Новохацкая, Марина Кочуева, Ольга Похориелова.* Эффективность Hain MTBDR в определении устойчивости M. Tuberculosis к противотуберкулезным препаратам. **97**

- Oktam Bobokhojaev, Firuz Sharipov, Asliddin Rajabzoda, Samariddin Aliev.** Identificarea specială a tuberculozei și mycobacteriei non-tuberculoze în Republica Tadjikistan. **Oktam Bobokhojaev, Firuz Sharipov, Asliddin Rajabzoda, Samariddin Aliev.** Special identification of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria in the Republic of Tadjikistan. **Октам Бобоходжаев, Фируз Шарипов, Аслиддин Раджабзода, Самариддин Алиев.** Видовая идентификация туберкулёзных и нетуберкулёзных микобактерий в Республике Таджикистан. **100**
- Dmitri Sain, Ion Haidarli, Sofia Alexandru, Anna Donica, Lidia Râvneac, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Victor Eftodi, Serghei Ciobanu, Evghenia Cula, Irina Maruşceac.** Aspecte clinico-bacteriologice ale tuberculozei cu drogrezistență extinsă. **Dmitri Sain, Ion Haidarli, Sofia Alexandru, Anna Donica, Lidia Râvneac, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Victor Eftodi, Serghei Ciobanu, Evghenia Cula, Irina Marushceac.** Clinical and bacteriological aspects of tuberculosis with extended drug resistance. **Дмитри Саин, Ион Хайдарлы, София Александр, Анна Доника, Лидия Рывняк, Галина Кривенко, Тамара Тудос, Виктор Ефтоди, Сергей Чобану, Евгения Кула, Ирина Марушчак.** Клинико-бактериологические аспекты туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью. **103**
- Kvitoslava Mazhak.** Aspecte biochimice ale formării de forme distructive de tuberculoză pulmonară cu excreție bacteriană în condițiile unei frecvențe din ce în ce mai mari de chimioresistență patogenă. **Kvitoslava Mazhak.** Biochemical aspects of formation of destructive forms of pulmonary tuberculosis with bacterial treatment in conditions of the growing frequency of chemical resistance of the caster. **Квитослава Мажак.** Биохимические аспекты формирования деструктивных форм туберкулеза легких с бактериовыделением в условиях возрастающей частоты химиорезистентности возбудителя. **109**
- Alexander Varzari, Ina Suruceanu, Ecaterina Axentii, Andrei Corloteanu, Iurie Vladei, Elena Tudor.** Analiza asocierii polimorfismelor TLR2 (-196 până la -174 ins / del) și TLR9 (1174 C / T) cu tuberculoza pulmonară în populația Moldovei. **Alexander Varzari, Ina Suruceanu, Ecaterina Axentii, Andrei Corloteanu, Iurie Vladei, Elena Tudor.** Analysis of the association of TLR2 polymorphisms (-196 până la -174 ins / del) și TLR9 (1174 C / T) with pulmonary tuberculosis in the population of Moldova. **Александр Варзарь, Ина Суручану, Екатерина Аксенти, Андрей Корлотяну, Юрий Владей, Елена Тудор.** Анализ ассоциации полиморфизмов TLR2 (-196 până la -174 ins / del) și TLR9 (1174 C/T) с легочным туберкулезом в популяции Молдовы. **112**
- Nicolai Nalivaico.** Rolul tomosintezei digitale în diagnosticul tuberculozei pulmonare. **Nicolai Nalivaico.** The role of digital tomosynthesis in the diagnosis of various forms of pulmonary tuberculosis. **Николай Наливайко.** Роль цифрового томосинтеза в диагностике различных форм туберкулеза легких. **116**
- Valentina Scaleşchi.** Permeabilitatea bronşică la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă evoluție severă. **Valentina Scaleşchi.** Bronchial permeability in patients with severe forms of COPD. **Валентина Скалецкая.** Бронхиальная проницаемость у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой эволюции. **120**

- Valentina Scaletchi.** Particularitățile ventilației pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în funcție de polimorfismul I/D al genei enzimei de conversie a angiotensinei. **Valentina Scaletchi.** Characteristics of the pulmonary ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the polymorphism of the I/D gene of the angiotensin converting enzyme. **Валентина Скалецкая.** 123 Особенности вентиляции функции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от полиморфизма гена I/D ангиотензинопревращающего фермента.
- Jeyhun Ismailzade.** Tulburări ale funcției respiratorii în funcție de volumul procesului patologic în plămâni la pacienții cu tuberculoză fibro-cavernoasă în combinație cu boala pulmonară obstructivă cronică. **Jeyhun Ismailzade.** Disorders of the respiratory function depending on the volume of the pathological process in the lungs in patients with fibro-cavernous tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease. **Джейхун Исмаилзаде.** 127 Нарушения респираторной функции в зависимости от объема патологического процесса в легких у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.
- Angela Guila, Nelly Ciobanu, Serghei Ghinda, Elena Privalova, Valentina Chiroșca, Victoria Iaschina.** Determinarea cavităților de destrucție și tipului de răspuns imun (th1-, th2-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. **Angela Guila, Nelly Ciobanu, Serghei Ghinda, Elena Privalova, Valentina Chiroșca, Victoria Iaschina.** Detection of cavity decay and type of immune response (TH1-, TH2-) on patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarasis. **Анжела Гуила, Нелли Чобану, Сергей Гинда, Елена Привалова, Валентина Курошка, Виктория Яскина.** 129 Выявление полостей распада и тип иммунного ответа (Th1-, Th2) у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза.
- Victor Ghicavii, Serghei Povetkin, Elena Kliueva, Irina Polișakova, Nicolae Bacinschi, Liliy Podgurschi, Lucia Țurcan, Marin Chianu.** Studiul farmacoepidemiologic al preparatelor utilizate în astmul bronșic în or. Chișinău și or. Kursc. **Victor Ghicavii, Serghei Povetkin, Elena Kliueva, Irina Polișakova, Nicolae Bacinschi, Liliy Podgurschi, Lucia Țurcan, Marin Chianu.** The pharmacoepidemiological study of drugs used in bronchial asthma in Chisinau and Kursc. **Виктор Гикавий, Сергей Поветкин, Елена Ключева, Ирина Польшакова, Николае Бачинсики, Лилия Подгурски, Лучия Цуркан, Марин Киану.** 133 Фармакоэпидемиологическое исследование препаратов, применяемых при бронхиальной астме в г. Кишинев и г. Курск.
- Șafa Velieva.** Tulburări de ritm cardiac și de conducere la pacienții cu tuberculoză pulmonară distructivă cronică, în funcție de clasa funcțională. **Șafa Velieva.** Rhythm disorders and cardiac dysfunction in patients with chronic destructive lung tuberculosis according to clinical functional classis. **Шафа Велиева.** 138 Нарушения ритма и проводимости сердца у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от функционального класса.

- Zeinab Kurbanova.** Studiul rolului diverşilor factori patogeni în dezvoltarea aritmiilor şi a hemodinamicii centrale afectate la pacienţii cu tuberculoză pulmonară cu diabet zaharat concomitent. **142**
- Zeinab Kurbanova.** Study of the role of various pathogenic factors in the development of arhythmias and central hemodynamic disorders in patients with pulmonary tuberculosis and diabet mellities.
- Зейнаб Курбанова.** Изучение роли различных патогенетических факторов в развитии аритмий и нарушений центральной гемодинамики у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.
- Eleonora Vataman, Janna Cazacu, Dorin Lîsîi, Silvia Aprodu.** Prevalenţa hipertensiunii pulmonare în perioada postrevascularizare coronariană precoce la pacienţii cu bypass aorto-coronarian şi angioplastie primară. **146**
- Eleonora Vataman, Janna Cazacu, Dorin Lîsîi, Silvia Aprodu.** Prevalence of pulmonary hypertension in the early post revascularization period after coronary artery by-pass grafting or primary percutaneous angioplasty.
- Элеонора Ватаман, Жанна Казаку, Дорин Лысий, Сильвия Апроду.** Распространенность легочной гипертонии в раннем периоде после реваскуляризации миокарда у пациентов с аорто-коронарным шунтированием и первичной ангиопластикой.
- Gyulzar Aliyeva, Aysel Aslanova, Reikhan Gadzhieva, Gunay Aliyeva.** Tromboembolismul pulmonar în practica fiziopulmonologilor. **152**
- Gyulzar Aliyeva, Aysel Aslanova, Reikhan Gadzhieva, Gunay Aliyeva.** The pulmonary artery tromboembolism in the practice of phthisiopulmonologists.
- Гюльзар Алиева, Айсель Асланова, Рейхан Гаджиева, Гюнай Алиева.** Тромбоэмболия легочной артерии в практике фтизиопульмологов.
- Oxana Munteanu.** Bronşiectaziile punct de plecare în diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice. **156**
- Oxana Munteanu.** Bronchiectasis a starting point in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis.
- Оксана Мунтяну.** Бронхоэктазы отправная точка в диагностике аллергического бронхолегочного аспергиллеза.
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Valentina Scaleşchi, Ana Moscovciuc, Iurie Simionică, Diana Condraţchi, Tatiana Colun.** Eficacitatea inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei II perindopril în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu BPOC. **162**
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Valentina Scaleşchi, Ana Moscovciuc, Iurie Simionică, Diana Condraţchi, Tatiana Colun.** Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Валентина Скалецки, Анна Московчук, Юрий Симионкэ, Диана Кондрацки, Татьяна Колун.** Эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента Периндоприла в контроле легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ.
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco.** Eficacitatea Perindoprilului asupra funcţiei endoteliale şi parametrilor funcţionali a respiraţiei pulmonare la pacienţii cu BPOC. **167**
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco.** Effects of Perindopril in endothelial function and pulmonary functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Константин Мартынюк, Сергей Писаренко.** Влияние Периндоприла на эндотелиальную функцию и функциональные легочные параметры у пациентов с ХОБЛ.



- Anna Donica, Valentina Vilc, Elena Tudor, Aliona David, Galina Crivenco, Liubovi Nepoliuc, Nicolae Bacinschi.* Bedaquilina în tratamentul tuberculozei rezistente. *Anna Donica, Valentina Vilc, Elena Tudor, Aliona David, Galina Crivenco, Liubovi Nepoliuc, Nicolae Bacinschi.* Bedaquiline in the treatment of resistant tuberculosis. *Анна Доница, Валентина Вилк, Елена Тудор, Алиона Давид, Галина Кривенко, Любовь Неполук, Николае Бачински.* Бедаквилин в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. 173
- Kvitoslava Majak, Elena Tcaci, Eugen Pisarenco.* Eficacitatea efectelor combinate ale chimioterapiei, ozonului și terapiei cu laser asupra parametrilor clinici și biochimici la pacienții cu tuberculoză pulmonară complicată de pleurezie exudativă. *Kvitoslava Majak, Elena Tcaci, Eugen Pisarenco.* The effectiveness of the combined effect of chemotherapy, ozone and laser therapy on clinical and biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis is complicated by exudative pleurisy. *Квитослава Мажак, Елена Ткач, Евгений Писаренко.* Эффективность комбинированного воздействия химиотерапии, озона- и лазерной терапии на клинико-биохимические показатели у больных туберкулезом легких осложненным экссудативным плевритом. 177
- Svetlana Matveeva, Olga Șevchenko.* Eficacitatea clinică a selenitei de sodiu în tratamentul pacienților cu tuberculoză cu tiroidită autoimună. *Svetlana Matvyeyeva, Olga Shevchenko.* Clinical efficiency of sodium selenite in treatment of tuberculosis patients with autoimmune thyroiditis. *Светлана Матвеева, Ольга Шевченко.* Клиническая эффективность селенита натрия в лечении больных туберкулезом с аутоиммунным тиреоидитом. 181
- Elena Tcaci, Kvitoslava Majak, Eugen Pisarenko.* Prevenirea recidivei de tuberculoză multirezistentă, folosind tehnologii inovatoare. *Elena Tkach, Kvitoslava Mazhak, Eugene Pisarenko.* Prevention of multidrug-resistant tuberculosis reactivity with using innovation technologies. *Елена Ткач, Квитослава Мажак, Евгений Писаренко.* Профилактика рецидивов мультирезистентного туберкулеза с использованием инновационных технологий. 186
- Aghigat Kadırova, Irada Ahundova.* Efectul tratamentului anti-TB asupra funcției hepatice a pacienților cu rezistență extinsă la medicamente cu hepatită virală concomitentă (B și C). *Agigat Kadyrov, Irada Akhundova.* The effects of tuberculosis treatment on the function of the liver of XDR-TB patients with accompanying viral hepatitis (B and C). *Азигат Кадырова, Ирада Ахундова.* Влияние противотуберкулезного лечения на функцию печени больных с широкой лекарственной устойчивостью с сопутствующими вирусными гепатитами (В и С). 188
- Lilia Todoriko, Ihor Semianiv, Marius Dumitru, Olga Șevcenko, Inga Eremenchuk, Tatyana Sprinsyan.* Utilizarea izoniazidei sirop pentru prevenirea tuberculozei la copii. *Lilia Todoriko, Ihor Semianiv, Marius Dumitru, Olga Shevchenko, Inga Eremenchuk, Tatyana Sprinsyan.* The use of isoniazid syrup for the prevention of tuberculosis in children. *Лилия Тодорико, Игорь Семянив, Мариус Думитру, Ольга Шевченко, Инга Еременчук, Татьяна Спринсян.* Использование сиропа изониазида для профилактики туберкулеза у детей. 191

- Rafik Bayramov, Idris Oglî.** Provoacarea globală a tuberculozei: tuberculoza pulmonară distructivă rezistentă la medicamente. **Rafik Bayramov, Idris Oglî.** The global problem of phthisiatry: drug resistant destructive lung tuberculosis. **Рафик Байрамов, Идрис Оглы.** Глобальная проблема фтизиатрии: лекарственно-устойчивый деструктивный туберкулез легких. **198**
- Vladislav Kolomięt.** Prevenirea tuberculozei asociate cu HIV într-o regiune separată a Federației Ruse. **Vladislav Kolomets.** The prevention of HIV Associated Tuberculosis in a separate region of the Russian Federation. **Владислав Коломиец.** Профилактика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в отдельном регионе Российской Федерации. **201**
- Eugenia Cula, Alexandru Ivanoglo, Adriana Niguleanu, Evelina Lesnic, Serghei Ghinda, Larisa Procopișin.** Impactul terapiei imunomodulatoare în tratamentul complex al tuberculozei pulmonare rezistente. **Eugenia Cula, Alexandru Ivanoglo, Adriana Niguleanu, Evelina Lesnic, Serghei Ghinda, Larisa Procopișin.** The impact of immunomodulatory therapy in the complex treatment of resistant pulmonary tuberculosis. **Евгения Кула, Александр Иваногло, Адриана Нигуляну, Эвелина Лесник, Сергей Гинда, Лариса Прокопишин.** Значение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении резистентного туберкулеза легких. **205**
- Stela Kulcițkaia.** Caracteristica meningitei tuberculoase la adulți. **Stela Kulcițkaia.** Particularities of tuberculosis meningitis in adults. **Стелла Кульчицкая.** Характеристика туберкулезного менингита у взрослых. **208**
- Evelina Lesnic, Stela Kulcițkaia, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Adriana Niguleanu, Aurelia Ustian, Tatiana Osipov.** Complicațiile tuberculozei și rezultatul terapeutic la copii. **Evelina Lesnic, Stela Kulcițkaia, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Adriana Niguleanu, Aurelia Ustian, Tatiana Osipov.** Complications of tuberculosis and treatment outcome in children. **Эвелина Лесник, Стела Кульцкая, Константин Яворский, Алина Малик, Адриана Нигуляну, Аурелия Устьян, Татьяна Осипова.** Осложнения туберкулеза и результаты лечения. **212**
- Vasile Antipa, Valeriu Dju-gostran, Adriana Niguleanu, Vasile Gojinețchi.** Evaluarea intoxicației endogene a bolnavilor de boli pulmonare nespecifice. **Vasile Antipa, Valeriu Dju-gostran, Adriana Niguleanu, Vasile Gojinețchi.** Evaluation of the endogenous intoxication of non-specific lung diseases. **Василе Антина, Валериу Джугостран, Адриана Нигулеану, Василе Гожинецки.** Оценка эндогенантiranой интоксикации неспецифических заболеваний легких. **217**
- Angela Guila, Evelina Lesnic, Corina Rotaru-Lungu, Serghei Ghinda, Elena Privalova, Alibina Brumaru.** Interrelația clinico-imunologică a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu asocierea între tuberculoză pulmonară și toxocaroză. **Angela Guila, Evelina Lesnic, Corina Rotaru-Lungu, Serghei Ghinda, Elena Privalova, Alibina Brumaru.** Clinical and immunological interrelation between endogenous intoxication indicators in patients with the association between pulmonary tuberculosis and toxocarosis. **Анжела Гуила, Эвелина Лесник, Корина Ротару-Лунгу, Сергей Гинда, Елена Привалова, Алибина Брумару.** Сопоставление клинических и иммунологических признаков эндогенной интоксикации у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза. **219**

- Andrei Corloteanu.** Aspecte medico-sociale ale dezvoltării tuberculozei **224**  
**Andrei Corloteanu.** Medico-social aspects of development of tuberculosis  
**Андрей Корлотяну.** Меди-ко-социальные аспекты развития туберкулеза
- Oxana Grosu, Svetlana Pleșca, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Oxana Bujor.** Managementul pacienților cu durere cronică non – canceroasă: aspecte clinice și terapeutice (studiu cantitativ și calitativ). **230**  
**Oxana Grosu, Svetlana Pleșca, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Oxana Bujor.** Management of patients with chronic non – cancer pain: clinical and therapeutic aspects (quantitative and qualitative study).  
**Оксана Гросу, Светлана Плешка, Ион Молдовану, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Галина Корча, Оксана Бужор.** Лечение пациентов с хронической болью: клинико-терапевтические аспекты (количественное и качественное исследование).
- Ioana Caliga, Gheorghe Caliga, Oxana Grosu, Svetlana Pleșca, Galina Corcea, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Utilizarea tehnicii de terapie cu oglindă “Mirror therapy” în recuperarea pacienților cu accident vascular cerebral. **236**  
**Ioana Caliga, Gheorghe Caliga, Oxana Grosu, Svetlana Pleșca, Galina Corcea, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Mirror Therapy in recovering patients after stroke.  
**Оксана Гросу, Светлана Плешка, Ион Молдовану, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Галина Корча, Оксана Бужор.** Зеркальная терапия для реабилитации пациентов с инсультом.

## CAZURI CLINICE

- Svetlana Șciuca, Ludmila Pînzari, Victor Rașcov, Rodica Selevestru, Aliona Cotoiman, Eugenia Crivceanschi.** Tracheobronchomalacia primară la copii (prezentarea unui caz clinic). **243**  
**Svetlana Șciuca, Ludmila Pînzari, Victor Rașcov, Rodica Selevestru, Aliona Cotoiman, Eugenia Crivceanschi.** Primary tracheobronchomalacia in children (presentation of clinical case).  
**Светлана Щука, Людмила Пынзарь, Виктор Рашков, Родика Селевестру, Алена Котоман, Евгения Кривчански.** Первичная трахеобронхомалация у детей (презентация клинического случая).
- Petru Gurău.** Montarea stentului de silicon în stenoza cicatricială a traheii (prezentarea primului caz). **247**  
**Petru Gurău.** Silicone stent placement in cicatricial stenosis of the trachea (first case presentation).  
**Петр Гурэу.** Установка силиконового стента при рубцовом стенозе трахеи (презентация первого случая).
- Petru Gurău.** Dezobstrucția endoscopică în cancer bronhopulmonar central avansat prin laser-rezecție și plasare de stent autoexpandabil (prezentarea primului caz). **249**  
**Petru Gurău.** Endoscopic dis-obstruction for advanced central broncho-pulmonary carcinoma by laser resection and selfexpandable stent placement (first case presentation).  
**Петр Гурэу.** Эндоскопическая дезобструкция при позднем центральном бронхо-легочном раке с помощью лазерной резекции и установки саморасширяющегося стента (презентация первого случая).
- Petru Gurău.** Tumori carcinoidae traheo-bronșice – abordare endoscopică. **251**  
**Petru Gurău.** Tracheobronchial carcinoid tumors – endoscopic approach.  
**Петр Гурэу.** Трахео-бронхиальные карциноидные опухоли - эндоскопический подход.

- Diana Concescu, Violeta Mihalache, Mariana Vaţco, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Mathieu Zuber.* **254**  
 Tratamentul infarctului cerebral. Revistă a literaturii și caz clinic.
- Diana Concescu, Violeta Mihalache, Mariana Vaţco, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Mathieu Zuber.* **254**  
 Treatment of cerebral heart attack. Literature review and clinical case.
- Диана Конческу, Виолета Михалаке, Мариана Вацко, Ион Молдовану, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Матье Зубер.* **254**  
 Лечение инсульта. Обзор литературы и клинический случай.

#### MATERIAL DIDACTIC

- Nadejda Pisarenco.* Rolul și locul tomosintezei în diagnosticul bolilor pulmonare. **260**
- Nadejda Pisarenco.* The role and location of digital X-ray tomosynthesis in diagnosis of pulmonary diseases. **260**
- Надежда Писаренко.* Роль и место томосинтеза в диагностике заболеваний легких. **260**

#### REVISTA LITERATURII

- Nicolae Bacinschi, Eugenia Vasilache, Anastasia Caracaş.* Eficacitatea și inofensivitatea bronhodilatatoarelor în bronhopneumopatia obstructivă cronică. **266**
- Nicolae Bacinschi, Eugenia Vasilache, Anastasia Caracaş.* Efficacy and safety of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. **266**
- Николае Бачински, Евгения Василаке, Анастасия Каракаш.* Эффективность и безопасность бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких. **266**
- Anna Moscovciuc, Iurie Simionică, Irina Şincarenco, Valentina Scaleşchi.* Bronhopneumopatia obstructivă cronică: interconexiunea genelor candidate ACE cu manifestări clinice de boală (sinteza de literatură). **271**
- Anna Moscovciuc, Iurie Simionică, Irina Şincarenco, Valentina Scaleşchi.* Chronic obstructive pulmonary disease: the relationship of ACE candidate genes with the clinical manifestations of the disease (article review). **271**
- Анна Московчук, Юрий Симионика, Ирина Шинкаренко, Валентина Скалещки.* Хроническая обструктивная болезнь легких: взаимосвязь генов-кандидатов ACE с клиническими проявлениями заболевания (обзор литературы). **271**
- Diana Condraţchi, Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco.* Bronhopneumopatia obstructivă cronică ca cauză de incapacitate temporară de muncă. **275**
- Diana Condraţchi, Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco.* Chronic obstructive pulmonary disease as a cause of temporary inability to work. **275**
- Диана Кондрачки, Константин Мартинюк, Сергей Писаренко.* Хроническая обструктивная болезнь легких как причина временной нетрудоспособности. **275**
- Corina Rotaru-Lungu.* Toxocaroză – problemă actuală de sănătate în practica medicală (revistă a literaturii). **281**
- Corina Rotaru-Lungu.* Toxocarosis – actual health problem in medical practice. **281**
- Корина Ротару-Лунгу.* Токсокароз – проблема для здоровья человека в медицинской практике (обзор литературы). **281**
- Lilia Rotaru.* Parkinsonismul vascular. Diagnostic și tratament. Sintează. **287**
- Lilia Rotaru.* Vascular parkinsonism. Synthesis on diagnosis and treatment. **287**
- Лилия Ротару.* Сосудистый паркинсонизм. Синтез по диагнозу и лечению. **287**

## INSTITUTUL DE FIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC” - 60 DE ANI DE LA FONDARE (File de istorie)

### Rezumat

Formarea serviciului de Ftiziopneumologie în actuala Republica Moldova este notificată la începutul secolului XX anul 1911. Prin Hotărârea nr. 430 din 12.09.1959 a Consiliului de Miniștri al Republicii Sovietice Socialiste Moldovenești, în cadrul Dispensarului Antituberculos Republican, la 01.10.1959, a fost fondat Institutul Moldovenesc de Cercetări Științifice în Tuberculoză cu o capacitate de 100 de paturi – instituție științifico-practică, cu sarcinile de demarare a cercetărilor științifice în domeniu și implementarea în practica medicală a performanțelor științifice, studiere a situației epidemiologice a tuberculozei în mediul urban și rural, perfecționare a metodelor organizaționale de luptă antituberculoasă și de depistare precoce a maladiei, acordare a asistenței calitative instituțiilor antituberculoase din republică.

Pe parcursul perioadei 1988-1997 a funcționat în calitate de Clinică de Ftiziopneumologie în cadrul Institutului de Cercetări Științifice în Medicina Preventivă și Clinică. La data de 15.04.1997 prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 62 din 10.04.1997 a fost reorganizat în Institutul de Ftiziopneumologie al Ministerului Sănătății. Conform HG nr. 1142 din 15.10.2004 „Cu privire la comemorarea personalității marcante în domeniul medicinei și al sistemului de sănătate publică Chiril Draganiuc”, IMSP Institutului de Ftiziopneumologie i s-a decernat numele „Chiril Draganiuc”. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” este o instituție medicală strategică cu activitate științifico-practică și curativ-profilactică, specializată în epidemiologia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a pacienților cu tuberculoză și boli pulmonare nespecifice. Elaborează strategii de dezvoltare, coordonează managementul și evaluează serviciul de ftiziopneumologie, monitorizează implementarea și evaluează realizarea PNCT. Reforma Serviciului de Ftiziopneumologie și a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” continuă.

**Cuvinte-cheie:** Ftiziopneumologie, institut, tuberculoză, epidemiologie

## THE INSTITUTE OF PHTHISIOPNEUMOLOGY „CHIRIL DRAGANIUC” - 60 YEARS SINCE ITS FOUNDATION (History pages)

### Summary

The formation of the phthisiopneumology service in the present Republic of Moldova is notified at the beginning of the 20th century in 1911. According to the Decision no. 430 from 12.09.1959 of the Council of Ministers of the Soviet Socialist Republic of Moldova, within the Republican Antituberculosis Dispensary, on 01.10.1959, was founded the Moldovan Institute of Scientific Researches in Tuberculosis with a capacity of 100 beds - scientific-practical institution, with the tasks of starting the scientific researches in the field and the implementation in the medical practice of the scientific performances, studying the epidemiological situation of the tuberculosis in the urban and rural environment, perfecting the organizational methods of anti-tuberculosis and early detection of the disease, granting qualified assistance to the anti tuberculosis institutions from the republic.

During the period 1988 - 1997 it worked as a Phthisiopneumology Clinic within the Institute of Scientific Researches in Preventive and Clinical Medicine. On 15.04.1997 by order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova no. 62 of 10.04.1997 it was reorganized in the Institute of Phthisiopneumology of the Ministry of Health. According to the GD no. 1142 from 15.10.2004 „On the commemoration of the leading personality in medicine and in the public health system Chiril Draganiuc”, the PMSI the Institute of Phthisiopneumology was given the name „Chiril Draganiuc”. PMSI the Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc” is a strategic medical institution with scientific-practical and curative-prophylactic activity, specialized in the epidemiology, diagnosis, treatment and medico-social recovery of patients with tuberculosis and non-specific pulmonary diseases. It evolves development strategies, coordinates, manages and evaluates the phthisiopneumology service, monitors and evaluates the implementation of PNCT. The reform of the Phthisiopneumology Service and of the Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc” continues.

**Key-words:** Phthisiopneumology, institute, tuberculosis, epidemiology.

## ИНСТИТУТ ФТИЗИОПНЕВМОЛОГИИ „КИРИЛЛ ДРАГАНЮК” – 60 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ (Страницы истории)

### Резюме

Становление фтизиопневмологической службы имеет начало ещё в начале XX века в 1911 году. Решением №. 430 от 12.09.1959 г. Совета Министров Молдавской Советской Социалистической Республики Молдова, на

базе Республиканского противотуберкулезного диспансера 01.10.1959 г. был создан Молдавский научно-исследовательский институт по туберкулезу мощностью в 100 коек – научно-практическое учреждение с задачами: проведение научных исследований и внедрение научных достижений в медицинскую практику, изучение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в городских и сельских местностях, совершенствование организационных методов борьбы с туберкулезом и раннего выявления болезни, оказание качественной помощи противотуберкулезным учреждениям республики.

В период 1988-1997 гг. выполнял функцию Фтизиопневмологической Клиники в составе Научно-исследовательского Института Профилактической и Клинической Медицины. Приказом Министерства здравоохранения Республики Молдова (№. 62 от 10.04.1997 г.) 15.04.1997 г. Клиника была реорганизована в Институт фтизиопневмологии Министерства здравоохранения. По Решению Правительства № 1142 от 15.10.2004 г. «О чествовании выдающейся личности в медицине и в системе общественного здравоохранения Кирилла Драганюка», ПМСУ Институту Фтизиопневмологии было присвоено имя «Кирилл Драганюк». ПМСУ Институт Фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк» является стратегическим медицинским учреждением с научно-практической и лечебно-профилактической деятельностью, специализирующимся на эпидемиологии, диагностике, лечении и медико-социальной реабилитации больных туберкулезом и неспецифическими болезнями легких. Он разрабатывает стратегии развития, координирует, управляет и оценивает деятельность фтизиопневмологической службы, контролирует и оценивает внедрение НПКТ. Реформа Фтизиатрической службы и Института Фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк» продолжается.

**Ключевые слова:** Фтизиопневмология, институт, туберкулёз, эпидемиология

Primele date oficiale despre tuberculoză sunt din timpul creării și funcționării Zemstvei ruse, unitate administrativă apărută acum un secol și jumătate. Primele măsuri adoptate în această privință, prin organizarea în gubernia Basarabia în a. 1912 a unor filiale ale Ligii de luptă cu tuberculoza din întreaga Rusie, filiale care au fost înființate mai întâi la Tiraspol și Chișinău. În perioada 1870–1910 Zemstva din Basarabia a deschis spitale și alte unități de asistență medicală într-o serie de orașe, târguri și sate (ANRM. F. 329, inv. 3, d. 3994). În anul 1911, Adunarea Zemstvei din județul Chișinău a aprobat construirea unui spital în satul Vorniceni (parte a județului respectiv), care a fost finisat în 1915.



Vorniceni. Bloc curativ, anul 1966.

Documentele atestă că, în anul 1926 instituția care, cu statut de spital, deservea mai multe sate din împrejurimi, a fost transformată în Spital pentru bolnavii de tuberculoză, care pe parcursul anilor a fost denumită „Sanatoriul Republican de Tuberculoză din

Vorniceni”, ulterior „Clinica Nr. 2” a Institutului de Ftiziopneumologie.

Evenimentele de la începutul secolului XX, începând cu 1 iunie 1919, toate instituțiile Zemstvei Guberniale din domeniul medicinei au trecut în subordinea Inspectoratului Sanitar al Basarabiei cu sediul la Chișinău. Tuberculoza a continuat să rămână la nivel înalt în toate județele Basarabiei (I. Cornea. Tuberculoza în Basarabia și Chișinău. Elemente statistice și realizări profilactice. Chișinău, 1933. P. 21).

Se căutau căi de ameliorare a situației generale în țară, și în anul 1935, în acest scop a fost fondată la București Liga Națională Antituberculoză, cu filiale în toate județele, o astfel de subdiviziune fiind deschisă și la Chișinău. Există date statistice elocvente, publicate de către Inspectoratul Sanitar al Basarabiei în anul 1938, care prezintă situația epidemică generală din acea perioadă. În urma campaniei sanitare din lunile august-septembrie, în județele Basarabiei au fost depistate 1453 cazuri noi de tuberculoză, județul Lăpușna deținând întâietatea, astfel amplasarea spitalului de profil la Vorniceni, aflat în subordine administrativă a acestui județ, a fost oportună și, cu adevărat, binevenită. (D. Poștarencu. Spitalul de Tuberculoză din Vorniceni. Chișinău, 2008, p. 29).

Sunt insuficiente datele din anii celui de-al Doilea Război Mondial cu privire la situația epidemică a tuberculozei pe teritoriul Basarabiei. Sunt doar unele informații care indică pagubele aduse de bombardamente clădirii fostului Dispensar Antituberculos Republican (DAR) din str. Movilău 6, din Chișinău. În anul 1944 a fost creată o Comisie, în frunte cu medicul L. Sigal, pentru estimarea daunelor pricinuite de război edificiului.

Dispensarul Antituberculos Republican, și-a re-

început activitatea în luna august 1944. La începutul activității de după război Dispensarul Antituberculos Republican avea un personal de doar 27 colaboratori, inclusiv 9 medici, 6 asistente medicale și 9 infirmiere. Dintre cadrele vechi, pregătite în perioada antebelică, activau specialiști cu școală bună, printre care medicii L. Sigal, C. Șveț, I. Vilderman, E. Sergheeva, I. Erman, I. Gaisiner, I. Sirchis și alții. Din prima promoție de studenți ai ISMC a fost îndreptat în domeniul tuberculozei un număr mare de cadre medicale. Acestea, fiind repartizate prin raioane, s-au încadrat operativ, în calitate de fiziologi, în marea bătălie contra tuberculozei. Dintre acești primi absolvenți, care și-au consacrat ulterior toată viața acestei cauze, merită a fi menționați I. Efimov, E. Coșciug, S. Alpatova, E. Lahno, A. Ursatii, N. Deadcenco, S. Mișcenco, V. Musteață, A. Ursatii, A. Stratienco. I. Efimov, fiind numit medic șef al Sanatoriului Republican de Tuberculoză din Vorniceni, a eficientizat evident activitatea acestei instituții, lărgind spațiile curative, creând condiții normale pentru activitatea științifică a personalului medical.

Blocul de care dispunea la acea oră Dispensarul Antituberculos Republican era destul de modest: două cabinete cu două locuri de lucru pentru consultarea bolnavilor adulți; un cabinet pentru consultarea copiilor; un cabinet pentru chirurg și o sală de operație; cabinetul radiologic; laboratorul de diagnostic; cabinetul de proceduri (manopere); cabinet de explorări funcționale.

Prin Ordinul Nr. 1 din 18.09.1944, I. Vilderman, este numit în funcția de medic șef al Dispensarului, urmat de L. Sigal apoi de I. Erman.

În tratamentul tuberculozei pulmonare, metodele chirurgicale au fost aplicate pentru prima dată în staționarul Dispensarului Antituberculos Republican, de către medicul ftiziochirurg M. Solomonovici, iar din 1949 – și în Sanatoriul Republican din Vorniceni, de către ftiziochirurgul N. Șinder. La etapa inițială se efectuau intervenții chirurgicale în TB pulmonară: toracoplastia, frenicoalcoolizarea, pneumoliza extrapleurală. Din anul 1947 până în 1950 au fost efectuate 743 intervenții chirurgicale.

Anii 1951–1959 au fost o perioadă de vâdită înviorare a luptei cu tuberculoza. Numărul medicilor care activau în instituțiile antituberculoase a crescut până la 297 de specialiști, care și-au consacrat cunoștințele și capacitățile luptei împotriva tuberculozei în perioada respectivă, s-au remarcat asemenea personalități ca: N. Zaițeva, Ch. Draganiuc, V. Musteață, A. Stratienco, I. Bliumberg, A. Sorochina, S. Șarcova, A. Vilderman, I. Covalencu, E. Finn, I. Zilberman, A. Grinberg, L. Mazler, I. Gorelișeva, etc. Concomitent cu acele activități de profilaxie și tratament, în repu-

blică se efectuau acțiuni importante în vederea perfecționării medicilor ftiziologi, precum și a celor din medicina generală, în scopul ca aceștia din urmă să contribuie la lupta antituberculoasă. Către finele anului 1959 în spitale, policlinici, dispensare funcționau 326 cabinete radiologice, era extinsă rețeaua cabinetelor de radiofotografie.

Trebuie de menționat faptul că, timp de 15 ani, Dispensarului Antituberculos Republican a coordonat activitățile antituberculoase la nivel republican. Prin intermediul și cu participarea acestuia au fost întreprinse măsuri semnificative de creare și dezvoltare a serviciului respectiv. Pentru obiectivitate, însă, trebuie să spunem că tot ce se făcea era bine, dar nu era suficient: situația în epidemia tuberculozei continua să rămână o problemă greu de soluționat.

Astfel, agravarea situației epidemice a tuberculozei de la sfârșitul anilor '50 ai secolului trecut a condus la fondarea de urgență unui Institut de Cercetări Științifice în domeniul tuberculozei, fiind o necesitate stringentă pentru organizarea și desfășurarea luptei antituberculoase pe scară republicană. Și acest eveniment important a avut loc la 01.10.1959, prin Hotărârea Nr. 430 din 12.09.1959 a Consiliului de Miniștri al Republicii Moldova, în cadrul Dispensarului Antituberculos Republican, a fost fondat Institutul Moldovenesc de Cercetări Științifice în Tuberculoză cu o capacitate de 100 de paturi, inclusiv secțiile: medicală, chirurgie toracică, dispensar, tuberculoză osteo-articulară, tuberculoză la copii, urologie, cu deschiderea laboratoarelor: clinico-biochimic, bacteriologic, morfopatologic, precum și a vivariului și a farmaciei institutului. La acele începuturi, personalul Institutului includea 46 medici și 100 cadre medicale cu studii medii, inclusiv 9 cercetători științifici și 14 laboranți. Primul director al Institutului a fost numit Vasile Socol, doctor în medicină, (1959–1962).

Având atribuțiile de instituție științifico-practică, institutului i-au fost încredințate sarcini de răspundere: demararea cercetărilor științifice în domeniu și implementarea în practica medicală a performanțelor științifice, studierea situației epidemiologice a tuberculozei în mediul urban și rural, perfecționarea metodelor organizaționale de luptă împotriva tuberculozei și de depistare precoce a maladiei, acordarea ajutorului calitativ instituțiilor antituberculoase din republică (V. Socol, M. Burlacenco, I. Basiul, O. Zdanovici, R. Hersonscaia, T. Jijinova, N. Zaițeva, C. Brădișteanu, N. Iacovlev, A. Babinscaia, O. Mihailova, H. Stolova și alții).

Crearea Institutului de Cercetări Științifice în Tuberculoză a fost un eveniment de importanță istorică pentru rezolvarea problemei complexe, pe care a reprezentat-o pentru o lungă perioadă lupta antitubercu-



Vedere din față (frontispiciu) a blocului central al IFP de pe str. Decebal, 17.  
Edificiul a fost dat în exploatare în anul 1956, cu trei ani înainte de fondarea Institutului.

П Р И К А З № 258

Министра здравоохранения Молдавской ССР  
г. Кишинев "1" декабря 1959 г.  
§ VI

В соответствии с постановлением Совета Министров Молдавской ССР № 430 от 12 сентября 1959 года,

П р и к а з ы в а ю :

1. Организовать в 1 декабря 1959 года на базе Республиканского противотуберкулезного диспансера Молдавский Научно-исследовательский институт туберкулеза.
2. Утвердить структуру и штатное расписание Института /приложения №№ 1 и 2/.
3. Все расходы по содержанию Института включить в смету Республиканского противотуберкулезного диспансера.
4. Клиническими базами Института туберкулеза являются: 4 стационарных отделения Республиканского противотуберкулезного диспансера на 100 коек и 50 коек в тубоанатомии "Ворничены", в том числе 25 терапевтических и 25 хирургических.
5. В отделениях диспансера, являющихся базой Института, установить нормативы питания в размере 10 руб. 49 коп. на одного больного в день и медикаментов - 11 руб. в терапевтическом хирургическом отделениях и 5 руб. на койкодень в других отделениях.
6. Подручить директору Института тов. Соколу В.Г. совместно с зав. кафедрой организации здравоохранения Кишиневского государственного медицинского института тов. Гехтман М.А. разработать Положение о Молдавском Научно-исследовательском институте туберкулеза и представить мне на утверждение к 10 января 1960 года.



Министру здравоохранения  
Молдавской ССР \_\_\_\_\_ /Директору/

loasă în RSSM. Pe parcursul anilor '60, grație eforturilor depuse de Guvernul Republicii, a organizării metodice a sistemului sănătății, situația epidemiologică a tuberculozei a fost luată sub control. O atenție sporită se acorda perfecționării și implementării metodelor organizatorice de examen radiografic al populației (Iu. Grigoriev, E. Grossman) și dispensarizării științific argumentate a contingentelor de tuberculoză (A. Stratienco, G. Podolinii). Au fost inițiate și intensificate cercetări în domeniul estimării eficienței tratamentului antituberculos (M. Burlacenco). În legătură cu implementarea pe scară largă a colapsoterapiei, a căpătat o actualitate deosebită determinarea indicațiilor de aplicare a chimiopreparatelor (PAS, INHA, Streptomincina) în tratamentul cazurilor noi

de tuberculoză. În același timp, a devenit o necesitate includerea în tematica cercetărilor a elaborării metodelor și schemelor noi de examinare clinică și tratament antituberculos, evidențierea manifestărilor clinico-radiologice a procesului inflamator specific (L. Fișov, M. Caușanschi, E. Dostovalova), elucidarea importanței clinice și rolului metabolismului preparatelor tuberculostatice în organismul pacientului (V. Grigorean, V. Marin, T. Șincariova, V. Chiroșca, I. Chiroșca), determinarea rolului, rezistenței primare și secundare a micobacteriei în vindecarea clinică a pacientului (N. Luchianov, M. Culcicovschi, P. Grin, E. Finn, V. Balan).

Analiza rezultatelor cercetărilor științifice și observațiilor clinice a demonstrat oportunitatea studierii eficienței remediilor chimioetiotope și patogene: rifamicinei, etionamidei, pirazinamidei, glicocorticoizilor și preparatelor anabolice și, de asemenea, terapiei tuberculinoase și tisulare. Deosebit de importantă este problema reacțiilor adverse și intoleranței la anumite preparate, determinarea cauzelor apariției acestor fenomene și studierea influenței acestora asupra funcției hepatice, renale, condiționării dezvoltării diferitor complicații grave (A. Vilderman, Gh. Țîmbalari, R. Busăghina, V. Punga).

Chiar din primii ani postbelici a luat amploare aplicarea tratamentului chirurgical al tuberculozei. Din anul 1947, în Dispensarul Antituberculos au început a fi aplicate pneumotoracele artificiale și toracoplastia (M. Solomonovici, N. Șinder, E. Șleimovici), iar din anul 1955 – frenico-etilizarea, pneumoliza extrapleurale, cavernotomia, exereza pulmonară (N. Șinder).

În tuberculoza osteo-articulară, de rând cu chimioterapia complexă, din anul 1959 au început a fi aplicate metodele chirurgicale de tratament (E. Coșciug, I. Lisogorschi, E. Mârzac, V. Stepanov, Gh. Croitoru, S. Pâslaru). La faza inițială a aplicării colapsoterapiei,





Anul 1965. Imagine de epocă; ei au fost primii după război, care au desfășurat o aprigă luptă antituberculoasă - în prim-plan, I. Basiul, L. Sigal, R. Hersonscaia, E. Lahno, E. Chrpaci ș.a.

din cauza apariției unui șir de complicații în procesul de producere a pneumotoracelui artificial, s-a impus necesitatea înlăturării aderențelor pleurale, fapt care a dus la creșterea considerabilă a eficienței tratamentului și vindecării tuberculozei pulmonare cronice, în special în asociere cu chimioterapia. Pe parcursul aplicării intervențiilor chirurgicale pe fundalul chimioterapiei s-au evidențiat posibilitățile de extindere a indicațiilor de administrare a acestora în procesele răspândite și cu complicații în special la pacienții cu gravitate sporită. Analiza observațiilor clinice a demonstrat efectul pozitiv al intervențiilor chirurgicale în asociere cu medicația antituberculoasă, la 70-90%

din cazuri în corelație cu gravitatea procesului. Un aport esențial la creșterea eficienței indicațiilor și implementarea în practica medicală a diverselor metode de exereză în tuberculoza distructivă au adus: N. Șinder, E. Șleimovici, Ch. Draganiuc, E. Cunițchi, D. Gulea, Gh. Groza, P. A. Cibotaru, P. Gh. Cibotaru, V. Cunițchi).

În scopul ridicării nivelului de cunoștințe științifice și de pregătire a fiziologilor de calificare superioară, în anul 1960 a fost creată Societatea Științifică a fiziologilor, la ședințele căreia se puneau în discuție atât performanțele științifice în lupta antituberculoasă, cât și implementarea metodelor noi de tratament an-



1966. În timpul unei intervenții chirurgicale cu medicii E. Șleimovici, E. Cunițchi, R. Cernișova ș. a.

tituberculos. Pentru pregătirea calitativă în domeniu a personalului studios și a cadrelor medicale de calificare înaltă, în anul 1962, pe lângă Institutul de Stat de Medicină din Chișinău a fost creată Catedra de fiziologie, în cadrul căreia a activat o cadre științifice aflate în tangență directă cu Institutul de Ftziopneumologie: V. Socol, V. Țurcan, A. Ustian, V. Rotari, M. Culcicovschi, A. Zbanț, I. Covalencu, T. Gonța, L. Chiriac, V. Derjavin, A. Cardaniuc, S. Curocichin.



1964. Colectivul incorpore a secției Chirurgie Toracică; în centru - chirurgul N. Șinder, pe plan secund, stânga - chirurgul E. Cunițchi.

În anii '60 ai secolului trecut tuberculoza, constituia o problemă stringentă a societății și a serviciului ocrotirii sănătății. În anii 1958–1962 anual se înregistrau 7,3-8,3 mii cazuri noi de tuberculoză, 257,8 la 100 mii de locuitori.

Această situație îngrozitoare a și dictat necesitatea de a elabora și aproba Hotărârea Guvernului Nr. 507 din 23 noiembrie 1960 „Cu privire la măsurile de reducere a incidenței tuberculozei”. Eforturile depuse de către Ministerul Sănătății, de către serviciul medico-sanitar și, în special, de către Institutul de Cercetări Științifice în Tuberculoză, au contribuit la reducerea semnificativă a morbidității cauzate de tuberculoză în perioada imediat următoare. Astfel, în anul 1971, incidența a constituit 95,8, iar prevalența 485,2 și mortalitatea – 10,3 la 100 mii de locuitori.

În anul 1963 au fost create încă două secții medicale, s-a ameliorat starea tehnico-materială a laboratoarelor de bacteriologie, biochimie și de diagnostic clinic. Au fost create cabinete de oftalmologie, stomatologie, bronhoscopie, fizioterapie și farmacie. Lărgirea spațiilor de consultație a dus la creșterea numărului de pacienți din localitățile rurale și urbane, cât și la creșterea calității diagnosticului, tratamentului și observării. Aceasta a permis obținerea rezultatelor știin-



1973. La o întrunire republicană a fiziologilor. În prim-plan, dreapta, medicii D. Gulea, M. Caușanschi, Gh. Țîmbalari, L. Burinschi, A. Moscoviuc.



Colectivul catedrei, anul 1981. În prim-plan Vasile Socol, șef catedră.

țifice performante și creșterea calității tratamentului pacienților (V. Rotaru, 1966–1972). Au fost obținute succese în ameliorarea indicilor epidemiologici ai tuberculozei în republică. Datele statistice reprezintă o dovadă clară a acestui fapt. Către anul 1970, comparativ cu anul 1960, s-a obținut scăderea incidenței tuberculozei de 2,7 ori, inclusiv la copii – de 10 ori, iar cea a prevalenței – de 1,9 ori și a mortalității prin tuberculoză – de 2,9 ori. Pentru a spori calitatea diagnosticului și a tratamentului tuberculozei bacilifere în republică au fost create 38 de laboratoare bacteriologice, inclusiv 4 interraionale.

Toate aceste rezultate, obținute în răstimpul unui deceniu de intensificare a luptei antituberculoase vin să confirme acele capacități inepuizabile, organizatorice și profesionale, ale miniștrilor ocrotirii sănătății de atunci, E. Discalenco și N. Testemițanu, care au știut a canaliza lucrurile în albia obținerii neabătute a unor rezultate concrete și îmbucurătoare.

Eficacitatea tratamentului TB a avut o evoluție favorabilă în anul 1975 – închiderea cavernelor la cazurile noi de tuberculoză a constituit 73,5% (în 1970 – 65,1%), debacilarea – 89,4% (în 1970 – 78,3%). În IFP, în această perioadă, au fost efectuate cercetări științifice în domeniul perfecționării măsurilor profilactice diferențiate, a diagnosticului diferențial și tratamentului TB, ameliorării eficacității tratamentului în staționare și prevenirea cronicizării tuberculozei, o dezvoltare evidentă au cunoscut și investigațiile bronhologice și explorările funcționale respiratorii. Între anii 1976–1980 a fost înregistrată, în continuare, o ameliorare a principalilor indici epidemiologici.



Nicolae Testemițanu, anul 1976.



Chiril Draganiuc  
director al Institutului de Cercetări Științifice  
în Tuberculoză în perioada 1972-1974, ministru al Sănătății din RSS Moldovenească (1974-1990).

În anul 1977, la baza Institutului, în clinica Nr. 2 Vorniceni, a fost organizat Simpozionul Unional pe diagnosticul microbiologic al tuberculozei. În anul 1979, în Chișinău a avut loc Congresul al IX Unional



Participanți la al II-lea Congres Național de Ftiziopneumologie, Chișinău, 4-5 decembrie, 1991.

al Ftiziopneumologilor pe problemele de control al tuberculozei, fapt care incontestabil poate fi calificat drept recunoaștere a performanțelor științifice și practice ale serviciului de ftiziopneumologie al republicii.

La începutul anului 1981, crește rolul examinărilor bacteriologice, erau în stare funcțională 6 laboratoare interraionale, timp de cinci ani s-a mărit de 2 ori numărul examenelor sputei la MBT prin cultură, atingând cifra de 500 726. Pe parcursul agravării situației a fost elaborat Programul Național de control și profilaxie a tuberculozei, care prevede aplicarea măsurilor sociale și medicale, îndreptate asupra profilaxiei specifice, depistării și tratamentului tuberculozei conform recomandărilor OMS (Materialele Conferinței a IX-a., Chișinău, 1999).

O însemnătate deosebită în controlul tuberculozei a fost și organizarea pregătirii și dezvoltarea serviciului de ftiziopediatrie. Primii medici în serviciul curativ-profilactic și organizatorico-metodic în lupta cu tuberculoza la copii au fost: B. Kononova, A. Cacliughina, M. Meerguz. În anii ,60–70, staționar pentru copii a fost Spitalul de tuberculoză din Chișinău, unde activau pediatri-ftiziologi cu experiență, precum L. Chiriac, C. Boxan, V. Cebotari și alții. Din anul 1988, la baza Institutului funcționau două secții pentru copii, unde erau internați copii din mun. Chișinău și din întreaga republică. În secția respectivă

erau amenajate paturi și pentru bolnavii cu meningită tuberculoasă.

În anii '70-80 ai secolului trecut, în secția de copii au activat ftiziopediatree: A. Danilova, E. Dodis, I. Tretiacova, C. Iavorschi, V. Bolotnicova. Din anul 1976 și până în 1988, la baza Institutului de Cercetări Științifice în Tuberculoză (clinica Nr. 3 din str. Academiei, 11) a funcționat secția de copii cu o capacitate de 85 de paturi (șef secție A. Danilova, medic de calificare superioară și unul dintre primii specialiști în tuberculoză la copii din Moldova). În acei ani, serviciul ftiziopediatic era dotat cu mai multe sanatorii de tuberculoză, inclusiv pentru copii – „Coșari”, „Târnova”, „Rudi”, „Cornești”, „Căpriana”, „Ceadâr-Lunga” și unul pentru adolescenți „Dubăsari”.

În anul 1976 I. Presnova este numită specialist principal ftiziopediatru și cercetător științific superior. S-a preocupat îndeosebi de perfecționarea formelor de asistență antituberculoasă copiilor, implementarea tehnologiilor contemporane în domeniul profilaxiei tuberculozei (vaccinarea și revaccinarea BCG, tuberculino-diagnosticul planic în masă). În anul 1977, prin ordinul MS, în scopul realizării sarcinilor stabilite a fost organizată clinica Nr. 3, în care au fost desfășurate secțiile de tuberculoză a copilului și adolescentului. Aceste secții au fost dotate cu utilaj medical modern, fiind create condiții optime pentru asistența consultativă a pacienților copii, adolescenți și adulți din mediile rurale și urbane. În secția de tu-



Moment festiv, la o serbare în anul 1976, (de la stânga la dreapta) I. Presnova, R. Polonscaia, V. Degteariov, G. Iunacovscaia, S. Pecarscaia.

berculoză urogenitală se efectua tratamentul chirurgical în asociere cu cel conservator. Sectorul consultativ avea sarcinile de dispensarizare, cât și de tratament antituberculos, inclusiv al copiilor și adolescenților la nivel republican (A. Stratienco, N. Guțu, I. Presnova, C. Iavorschi, N. Deadcenco, L. Tcacenco).

Asistența antituberculoasă pentru copii în republică este acordată de către ftiziopneumologi. Problemele principale, care stau în fața serviciului de fizio-pediatrie ale Institutului în prezent sunt: tratamentul tuberculozei la copii în conformitate cu recomandările OMS; asigurarea diagnosticului calitativ, imunoprofilaxia; profilaxia medicamentoasă, monitorizarea situației epidemiologice a tuberculozei la copii.

În anii '60–70 a fost inițiată implementarea în practica medicală a unui șir de chimiopreparate noi și remedii adjuvante, în special a preparatelor hormonale și anabolice, a medicației tisulare. Concomitent, în conformitate cu prevederile planului, au fost inițiate mai multe cercetări științifice direcționate (A. Vilderman, V. Punga, Gh. Țîmbalari, Ch. Draganiuc, N. Tricolici, R. Busâghina, E. Finn, N. Elașcu). În legătură cu aceasta, prin Ordinul MS Nr. 24. din 06.1972, clinica Institutului a fost comasată cu Sanatoriul Republican din Vorniceni într-o instituție unică cu o capa-

citate de 700 de paturi, care includea 29 subdiviziuni clinice și științifice cu 1100 de colaboratori, inclusiv 85 de cercetători științifici, 140 de medici, 375 cadre medii. Director al acestei instituții a fost numit fostul director al Sanatoriului Republican din Vorniceni, specialistul cu renume în domeniu, Chiril Draganiuc, pe atunci doctor în medicină. Dumnealui s-a aflat doar doi ani (1972–1974) la conducerea Institutului, dar urmele lăsate au fost suficient de semnificative. O atenție deosebită se acordă problemei dispensarizării pacienților cu tuberculoză și patologie pulmonară nespecifică, Institutului fiindu-i trasate direcții noi în domeniul cercetărilor aplicative și fundamentale, elaborării metodelor și schemelor de medicație antituberculoasă. Fiind în funcția de ministru al Sănătății, dl. Ch. Draganiuc, timp de 16 ani, a considerat problema luptei contra tuberculozei ca fiind una prioritară, întreprinzând, prin urmare, măsurile de rigoare vis-à-vis de această problemă.

În anul 1988 a fost instituit Institutul de Cercetări Științifice în Medicina Preventivă și Clinică (Hotărârea MS Nr. 174, din 11.03.1988) prin comasarea institutelor științifice de profil: INCS Igienă și Epidemiologie, INCS în Tuberculoză, INCS în Cardiologie, INCS în Oncologie, ulterior, la data de 15.04.1997



Vorniceni. Bloc curativ construit în anul 1970.

prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 62 din 10.04.1997 a fost reorganizat în Institutul de Ftiziopneumologie al Ministerului Sănătății, și la 25.11.2003, prin ordinul MS nr. 329 – reorganizat în *Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie*.

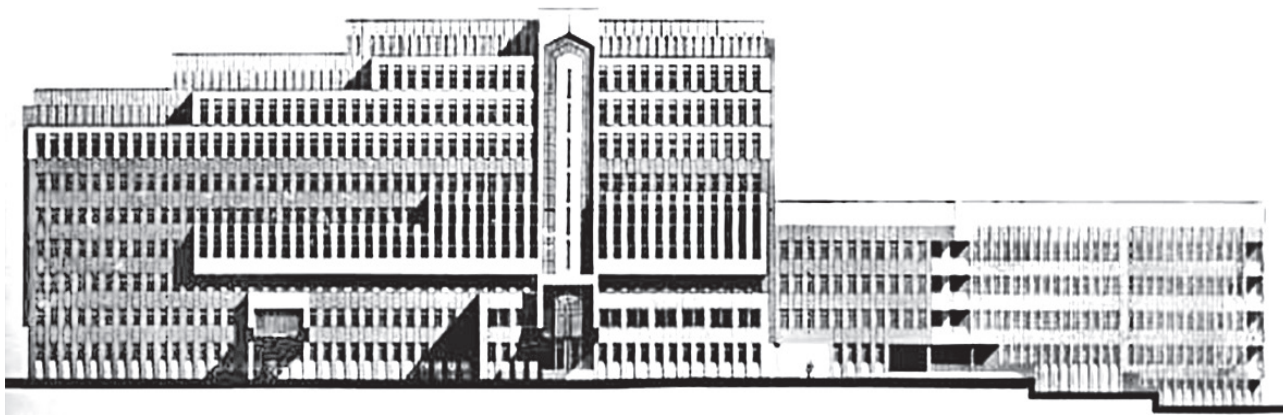
Conform HG nr. 1142 din 15.10.2004 „Cu privire la comemorarea personalității marcante în domeniul medicine și al sistemului de sănătate publică Chiril Draganiuc”, Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Ftiziopneumologie i s-a decernat numele

„Chiril Draganiuc” – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” – instituție medicală strategică cu activitate științifico-practică și curativ-profilactică, specializată în epidemiologia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a pacienților cu tuberculoză și boli pulmonare nespecifice.

Annual acordă asistență medicală specializată la peste 35000 de pacienți cu tuberculoză și afecțiuni nespecifice ale aparatului respirator. În cadrul instituției sunt desfășurate 7 laboratoare științifice, secția Con-



1973. (de la stânga la dreapta) I. Basiul, Iu. Rehovetchi, M. Culcicovschi, V. Marin, Ch. Draganiuc, Gh. Țîmbalari, V. Punga.



Schema Institutului de Ftiziopneumologie (str. C. Vîrnav, 13) (trustul de construcții „Grajdanstroi”).

sultativă, 6 secții clinice, inclusiv pentru tratament chirurgical, secția ATI, secția Reabilitare medicală, Serviciul Transfuzie a sângelui, Serviciul Diagnostic, Morfopatologie, Departamentul de coordonare a PNCT, Laboratorul Național de Referință, Laboratorul de Referință, Farmacia și Depozitul Farmaceutic,

amplasate în Chișinău și clinica Vorniceni (Strășeni) cu Blocul curativ Nr. 1, construit în 1915, și blocul nr. 2 în 1970, ulterior reconstruite, pentru îngrijirea și tratamentul pacienților cu tuberculoză multidrogresistentă, în conformitate cu standardele OMS.



Blocul curativ nr. 1 Vorniceni.



Blocul curativ nr. 2 Vorniceni.

Obiectivele majore ale instituției sunt: sporirea accesibilității populației la asistența medicală de performanță; asigurarea asistenței medicale specializate de ambulatoriu și spitalicești pentru cazurile medicale complexe; asigurarea continuității în acordarea asistenței medicale populației și interacțiunii cu toate instituțiile medico-sanitare din teritoriul deservit în vederea asigurării satisfacției pacientului pentru serviciile medicale acordate; elaborarea strategiilor de dezvoltare și consolidare ale serviciului de ftiziopneumologie; coordonarea activităților de monitorizare și evaluare a serviciului de ftiziopneumologie; elaborarea, coordonarea, monitorizarea implementării și evaluarea realizării Programului național de control al tuberculozei; asigurarea suportului consultativ-metodic în realizarea asistenței medicale integrate; acordarea asistenței medicale specializate, diagnosticul, tratamentul și reabilitarea bolnavilor cu tuberculoză și boli nespecifice ale aparatului respirator; îmbunătățirea calității serviciilor medicale prin ameliorarea nivelului profesional și tehnologic, orientat spre asigurarea securității pacientului și respectării drepturilor acestuia; acordarea unor servicii educațional-informativ populației în domeniul tuberculozei și bolilor nespecifice ale aparatului respirator; efectuarea cercetărilor științifice în conformitate cu direcțiile principale ale activității științifice, implementarea rezultatelor cercetărilor științifice în practică a rezultatelor benefice.

**Elena Tudor,**  
dr. în șt. med., conf. cercetător, membru-coresp. al AȘMM  
Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

## PERFORMANȚE ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL FTIZIOPNEUMOLOGIEI

**Constantin IAVORSCHI**, dr. hab. șt. în med., prof. cercet., acad. al AŞMM,

**Elena TUDOR**, dr. în șt. med., conf. cercet., membru cor. al AŞMM,

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova

*email: [eltudor@yandex.ru](mailto:eltudor@yandex.ru); tel.: +37379707031*

### Rezumat

În articol sunt prezentate direcțiile principale de cercetare ale instituției, performanțele științifice pe perioada de la fondare, implementările în practică, colaborarea științifică pe scară națională și internațională, activitățile conexe cercetării. Implementarea rezultatelor obținute a contribuit la stabilizarea indicatorilor morbidității și mortalității prin tuberculoză și boli pulmonare nespecifice în Republica Moldova.

**Cuvinte-cheie:** direcții de cercetare, rezultate, implementare, tuberculoză, boli pulmonare nespecifice

### Summary. Scientific performance over the years in the field of phthisiopneumology

The article outlines the main research directions of the institution, the scientific performances achieved over the years since its foundation, the implementation in practice, the national and international scientific collaboration, the activities related to the research. The implementation of the results obtained over the years contributed to the stabilization of morbidity and mortality indices by tuberculosis and non-specific pulmonary diseases in the Republic of Moldova.

**Key-words:** research directions, results, implementation, tuberculosis, non-specific lung diseases

### Резюме. Научная деятельность за годы в области фтизиопневмологии

В статье изложены основные направления исследований учреждения, научные достижения, достигнутые за годы с момента его основания, внедрение на практике, национальное и международное научное сотрудничество, деятельность, связанная с исследованиями. Внедрение результатов, полученных за эти годы, способствовало стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и неспецифических заболеваний легких в Республике Молдова.

**Ключевые слова:** научные направления, результаты, внедрение, туберкулез, неспецифические заболевания легких.

Direcțiile principale de cercetare ale institutului sunt: epidemiologia, profilaxia, diagnosticul, tratamentul și recuperarea medico-socială a pacienților cu tuberculoză și boli pulmonare nespecifice. Cercetările s-au realizat în cadrul laboratoarelor științifice (Laboratorul Managementul și monitoring-ul tuberculozei, Laboratorul Studierea evoluției tuberculozei, Laboratorul Boli nespecifice ale aparatului respirator, Laboratorul Imunologie și Alergologie, Laboratorul Limfologie, Laboratorul Genetică Umană, Laboratorul Microbiologia și Morfologia tuberculozei) ale institutului.

Pe parcursul întregii perioade de activitate a Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” de la fondare, au fost finalizate peste 140 de lucrări științifice cu caracter tematic, inclusiv cele mai valoroase dintre ele:

- studierea epidemiologiei tuberculozei în RM și elaborarea metodelor organizatorice de luptă antituberculoasă (V. Socol, M. Burlacenco, A. Stratienco, V. Rotari, N. Zaițeva, R. Hersonscaia, E. Coșciug);

- cercetări întru aprecierea activității procesului tuberculos al aparatului respirator și elaborarea metodei de diagnostic diferențial (Gh. Țîmbalari, G. Podolinăi, S. Roșca, E. Grossman);

- elaborarea metodelor eficiente și a schemelor de tratament conservator și chirurgical al tuberculozei și maladiilor pulmonare nespecifice (A. Vilderman, Ch. Draganiuc, N. Șinder, V. Punga, E. Dostovalov,

va, I. Vangheli, A. Stamatini, E. Cunițchi, L. Râvneac, D. Gulea, Gh. Groza, N. Bideac, D. Sain, P. A. Cibotaru, P. Gh. Cibotaru);

- elaborarea formelor de organizare a diagnosticării patologiei nespecifice a aparatului respirator (A. Vilderman, A. Moscovciuc, Iu. Marcenco, E. Burduh);

- aplicarea procedeelelor noi de estimare a funcției respiratorii cu ajutorul echipamentului original de marcă (Iu. Garcușa-Bojco, F. Bușmin, S. Pogrebcova) și metodelor cu izotopi (R. Busâghina, L. Ștefănar, Z. Evgrafova);

- utilizarea testelor biochimice complexe în estimarea reactivității organismului (V. Grigorean, Ig. Chiroșca, T. Șincariova, V. Chiroșca);

- cercetări morfologice cu aplicarea metodelor histologice, citologice, histochimice, microscopiei electronice și cu luminescență, în estimarea reactivității specifice și nespecifice a organismului în tuberculoză (I. Haidarlî, I. Plugaru, A. Ionesi, V. Taciuc, T. Haidarlî, L. Semiceva, I. Matieț, S. Gore, A. Cardaniuc, T. Cocieru);

- perfecționarea și elaborarea căilor noi de abordare a intervențiilor chirurgicale în tuberculoza osteo-articulară (E. Coșciug, E. Mârzac, Gh. Croitoru, V. Stepanov, V. Procopciuc, Gh. Rotaru);

- determinarea sarcinilor noi în profilaxia, depistarea și tratamentul tuberculozei extrapulmonare în cadrul dispensarizării centralizate (N. Elașcu, E. Mârzac, N. Guțu, M. Chiroșca, P. Cozișcurt);



- studierea dinamicii investigațiilor clinico-radiologice și funcționale întru elaborarea tacticii și principiilor de estimare a rezultatelor recuperării și expertizei vitalității în tuberculoza aparatului respirator (E. Cunițchi, D. Chiriac, O. Cebanova, S. Pogrebcova);

- perfecționarea metodei de tratament complex al tuberculozei în condiții de ambulator (V. Degteariov);

- elaborarea mediilor selective pentru cultivarea *M. tuberculosis* fără aspargină (E. Finn), metodelor de prelucrare a materialului patologic (V. Balan) și identificare a micobacteriei (E. Ezerscaia); elaborarea bazelor universale în pregătirea mediilor cu proprietăți nutritive, necesare pentru cultivarea micobacteriilor tipice și atipice (T. Popescu);

- cercetări imunologice în domeniul creșterii posibilităților de utilizare a unui șir de imunomodulatoare autohtone, pentru sporirea eficacității tratamentului tuberculozei și maladiilor pulmonare nespecifice (S. Ghinda, V. Chiroșca, E. Privalova, E. Mogoreanu);

- studierea particularităților evoluției proceselor pulmonare infiltrative pentru determinarea cauzelor dezvoltării lor și administrarea remediilor etiotope și empirice, întru asigurarea vindecării clinice (A. Moscoviciu, L. Procopișina, E. Mogoreanu, N. Munteanu);

- elaborarea metodei de estimare a intoxicației și de monitorizare a concentrației antibioticelor în sânge la pacienții cu tuberculoză și maladii pulmonare nespecifice, întru ameliorarea corecției chimioterapiei limfotrope de detoxicare intensivă (V. Djugostran, A. Niguleanu, V. Zlepca, V. Antipa);

- aplicarea strategiei DOTS în condițiile urbane s-a succedat cu elaborarea criteriilor de determinare a termenilor de tratament și posibilităților de vindecare și recuperare a pacienților cu tuberculoză pulmonară (C. Iavorschi, O. Emelianov, V. Bolotnicova, A. Brumar);

Institutul devine un for științifico-practic de coordonare a asistenței organizatorico-metodice specializate, de înaltă calificare din republică. Unele dintre primele sarcini au fost – realizarea acțiunilor de profilaxie, perfecționarea metodelor de diagnostic și tratament al tuberculozei. Aici o atenție deosebită este acordată:

- studierii situației epidemiologice a tuberculozei în condiții urbane și rurale;

- perfecționării metodelor organizatorice de examen radiofotografic al populației și dispensarizării bolnavilor;

- elaborării metodelor de vaccinare BCG, studierii imunității copiilor vaccinați și elucidării rolului vaccinării în scăderea morbidității și mortalității prin tuberculoză;

- lucrărilor de cercetare a manifestărilor clinico-radiologice a procesului specific tuberculos;

- aprecierii importanței clinice a metabolismului preparatelor tuberculostatice în organism;

- rolului rezistenței primare și secundare a MBT, în eficacitatea terapiei etiotope,

- elaborării schemelor de chimioterapie și utilizării remediilor adjuvante – glucocorticoizi și anabolici, citostatice;

- perfecționării și elaborării metodelor noi de tratament chirurgical în tuberculoza osteo-articulară și uro-genitală.

Începând cu anii <2000, s-au dezvoltat direcții noi în domeniul științei și inovării, care au condus în mod obiectiv la elaborarea și implementarea unor acțiuni adecvate întru optimizarea infrastructurii din sfera științei și inovării.

În anul 2004 a fost adoptat *Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova* (259-XV, 15 iulie, 2004). Odată cu implementarea Codului cu privire la știință și inovare în sistemul de cercetare-dezvoltare s-au produs schimbări în organizarea cercetărilor științifice și a activităților inovaționale ale organizațiilor din sfera științei și inovării, în participare la soluționarea problemelor de interes național, cunoscând o avansare și aprofundare a procesului de cercetare.

Astfel, activitatea de cercetare științifică în cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” este organizată în conformitate cu Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova nr.259 - XV din 15 iulie 2004, cu decretele Președintelui RM, Hotărârile Parlamentului și ale Guvernului, Regulamentul Institutului și alte acte normative în vigoare și se desfășoară în conformitate cu Direcția strategică III. *Biomedicina, farmaceutica, menținerea și fortificarea sănătății*, ale activității din sfera științei și inovării pentru anii 2006-2010 (HP Nr. 160 din 21.07.2005; HG Nr. 841 din 18.09.2010, Direcția startegică III. *Sănătate și biomedicină*, conform HG nr. 150 din 14.06.2013 privind aprobarea direcțiilor strategice ale activității în sfera științei și inovării pentru anii 2013–2020, luând în considerație recomandările OMS.

Rezultate științifice care au caracter inovator, competitiv și de perspectivă:

S-a elaborat și implementat algoritmul de diagnostic microbiologic al tuberculozei, care a contribuit la ameliorarea esențială a diagnosticului de laborator al TB MDR și accelerarea testării sensibilității, având impact decisiv în creșterea eficienței tratamentului TB MDR. S-au determinat anumite variabilități ale spectrului de rezistență extinsă a *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase. Pentru toate aceste variabilități au fost elaborate și aplicate scheme personalizate de tratament conform caracterului rezistenței și toleranței preparatelor. Au fost determinate aspectele clinico-microbiologice ale tuberculo-

zei pulmonare la cazurile pierdute din supraveghere în cadrul tratamentului antituberculos, cunoaşterea cărora îmbunătăţeşte esenţial prevenirea acestora şi contribuie la fortificarea capacităţilor de control al tuberculozei sensibile şi multidrogrezistente, cât şi la creşterea ratei de succes în tratamentul antituberculos. (D. Sain, I. Haidarlî, L. Râvneac, G. Crivenco, T. Tudos, L. Jurja, E. Cula, S. Ciobanu, I. Maruşceac, A. Maximenco).

S-a optimizat tratamentul tuberculozei multidrogrezistente prin asocierea metodelor chirurgicale la tratamentul antituberculos conservator, acesta rezultându-se cu o rată înaltă de vindecare cu complicaţii postoperatorii minime. Rezultatele obţinute au demonstrat, că tratamentul chirurgical asociat la regimurile de tratament DOTS plus, contribuie esenţial la creşterea eficienţei tratamentului tuberculozei multidrogrezistente. Persistenţa activităţii înalte a procesului inflamator tuberculos în materialul de rezecţie, care este caracterizat prin predominarea fazei progresive a procesului specific, este o indicaţie directă pentru tratamentul chirurgical al leziunilor tuberculoase. Vindecarea bolnavilor baciliferi este unul din factorii primordiali întru micşorarea morbidităţii şi ameliorării situaţiei epidemiologice. Unul din factorii ce poate acţiona asupra rezultatelor tratamentului este includerea tratamentului chirurgical în schema de tratament conform strategiei DOTSpus. (E. Tudor, Gh. Groza, I. Haidarlî, M. Talmaciov, S. Ciobanu, V. Cunuţchi, A. David).

S-au efectuat cercetări întru determinarea celor mai importanţi factorii de risc care influenţează situaţia epidemiologică a tuberculozei în teritoriile cu incidenţă înaltă şi joasă a tuberculozei din republică. Au fost studiate izvoarele de formare şi factorii de dezvoltare a contingentelor de bolnavi cu forme cronice de tuberculoza pulmonară, rezultatele obţinute contribuie la optimizarea măsurilor antituberculoase în teritorii (C. Iavorschi, O. Emelianov, V. Bolotnicov, A. Brumaru).

Au fost obţinute informaţii noi referitor la dismetabolismul şi disnucleotidoza proteică în tuberculoza pulmonară. Pentru medicaţia pacienţilor cu tuberculoză pulmonară, inclusiv TB-DR, în premieră, sunt propuse procedee curative noi bazate pe elucidarea dereglărilor componenţei aminoacidice sanguine (V. Djujostran, V. Antipa, O. Calenda, E. Velixar).

Au fost perfecţionate şi implementate metode molecular genetice (Xpert MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra, Genotype MTBDRplus VER1.2 şi VER2.0., GenoType MTBDRsl) care depistează *M. tuberculosis* şi a mutaţiilor direct din specimene clinice microscopic pozitive şi negative care permite stabilirea rapidă a diagnosticului. În Republica Moldova au fost identificate peste 10 genotupuri de *M. tuberculosis*, inclusiv genotipul Beijing, care condiţionea-

ză dezvoltarea tuberculozei multidrogrezistente. S-a implementat un sistem nou de examen bacteriologic BACTEC MGIT 960 (pe medii lichide de cultivare), inclusiv şi metoda MODS care au urgentat diagnosticul diferenţial de rezistenţă şi a contribuit la depistarea precoce a tuberculozei MDR şi cu rezistenţă extinsă şi la administrarea tratamentului oportun. A fost elaborat un Soft computerizat de monitorizare a rezistenţei antituberculoase şi instalat în cabinetele de microscopie în teritorii din republică. A fost testat şi validat sistemul TBeXiST care determină rezistenţa *M. tuberculosis* pe medii lichide în aparatul MGIT 960 în combinaţie cu software-ul EpiCenter echipat cu modulul TBeXiST, care permite de a obţine informaţii suplimentare pentru estimarea rezultatelor discrepante de rezistenţă şi contribuie la întocmirea corectă a schemelor de tratament a pacienţilor cu tuberculozei multidrogrezistente. Astfel, ne oferă posibilitatea de a depista rapid unele cazuri cu o rezistenţă la limită cu ajustarea schemelor de tratament în dependenţă de gradul de rezistenţă şi paternul de mutaţii depistate (V. Crudu, N. Moraru, T. Popescu, E. Romancenco, N. Ciobanu, N. Ţurcan, E. Noroc, A. Codreanu).

În premieră s-a studiat reactivitatea imunologică şi rezistenţa preimună, inclusiv post-tratament cu preparate antituberculoase în asociere cu preparate imunomodulatoare, în tuberculoza pulmonară. A fost studiată în complex reactivitatea imunologică şi rezistenţa preimună la bolnavii cu tuberculoză pulmonară cu rezistenţă primară şi secundară. Rezultatele obţinute denotă că modificarea acestor indicilor variază în dependenţă de forma de rezistenţă a *M. tuberculosis* (S. Ghinda, V. Chiroşca, E. Privalova, L. Procopişin, A. Brumaru, C. Lungu-Rotaru, V. Bologa, N. Zincenco, N. Rotaru).

S-au elaborat standarde de evaluare a deficienţelor funcţionale şi a capacităţii de muncă a bolnavilor cu afecţiuni bronhoobstructive cronice (ABOC) care sunt aplicate în determinarea gradului de dizabilităţi temporare şi îndelungate, gradului de limitare a abilităţii vitale, în stabilirea procentuală a capacităţii de muncă a pacienţilor cu ABOC, care contribuie la optimizarea termenilor dizabilităţii temporare, prevenirea şi reducerea dizabilităţii îndelungate. În baza rezultatelor obţinute s-au elaborat acte normative pentru activitatea Comisiei Expertizei Medicale a Vitalităţii întru stabilirea procentuală a capacităţii de muncă a pacienţilor cu afecţiuni bronhoobstructive cronice (A. Moscovciuc, S. Pisarenco, Iu. Simioncă, C. Martîniuc, N. Munteanu, V. Scaleşchi, D. Condraţchi, T. Colun, L. Bîrdan, D. Chesov)

S-au optimizat metodele de diagnostic şi regimurile farmacoterapiei BPOC complicată cu hipertensiune pulmonară, destinate pentru aplicare în activitatea fizionpneumologului, medicului de familie şi medicului de explorări funcţionale. În premieră a fost elab-

borată clasificarea semnelor endoscopice ale bronhiilor, care reflectă particularitățile evoluției clinice ale BPOC. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost studiată corelația între polimorfismul I (insertie)/D (deleție) al genei enzimei de conversie a angiotenzinei (ACE) cu structura și manifestările fenotipice la pacienții cu BPOC (S. Pisarenco, C. Martîniuc, V. Scaletchi, A. Moscovciuc, Iu. Simionică, D. Rusu, D. Condrățchi, T. Colun, O. Caraiani O, Z. Gîncu).

În premieră, s-a studiat cazurile secundare de tuberculoză dezvoltate în focar, inclusiv particularitățile evoluției, formei clinice, duratei dezvoltării tuberculozei, cât și a spectrului de rezistență a *M. tuberculosis*. S-a determinat că polimorfismele TLR8 rs3764880, TLR9 rs352139 și TLR2 rs3804099 pot fi considerați ca markeri prognostici în grupuri cu risc crescut de dezvoltare a TB (E. Tudor, A. Varzari, N. Perlug, E. Axenti E., A. Corloteanu A., Iu. Vladei, I. Suruceanu)

În practica medicală s-au implementat realizările științifice, inclusiv Strategia DOTS, DOTS *plus*, documente de politici, recomandări metodologice, inclusiv PNCT. Rezultatele cercetărilor științifice sunt implementate la nivelul instituțiilor medicale de profil și în activitatea autorităților publice centrale și locale și conduc la îmbunătățirea situației epidemiologice a tuberculozei și BNAR în țară.

Cercetătorii științifici colaborează cu instituții științifice de profil din țară și de peste hotare, în vederea realizării cercetărilor științifice, schimbul de experiență, editarea în comun a lucrărilor științifice, precum și cu instituții de învățământ superior, atât în efectuarea unor cercetări științifice, cât și la elaborarea materialelor didactice, editarea în comun a lucrărilor științifice și didactice.

Astfel, se realizează proiecte de cercetare științifică, se pregătesc rapoarte, se creează baze de date comune, se elaborează documente de politici, recomandări metodologice. Sunt încheiate acorduri de colaborare cu Koch-Metschnikow-Forum, Berlin, Germania care vizează controlul tuberculozei și altor boli infecțioase: epidemiologie, microbiologie medicală, imunologie, profilaxie și tratament, sănătate publică; Universitatea din California, San Diego, Universitatea din Arkansas întru studierea testelor rapide pentru determinarea rezistenței și depistarea tuberculozei cu rezistență extinsă, studierea infecției latente tuberculoase; Spitalul Clinic de Pneumologie Iași, Centre științifice din Federația Rusă, și CSI întru realizarea cercetărilor comune, schimburi de experiență, perfecționări de cadre, participări și organizări de manifestări științifice, publicații comune, schimb de rezultate ale cercetării în domeniul tuberculozei, pneumologiei, somnologiei și a altor boli pulmonare

re; Brigham and Women Hospital, din Boston, Massachusetts întru efectuarea cercetărilor științifice de studiere a particularităților molecular-genetice a *M. tuberculosis*, Centrul de Cercetări Științifice Borstel, Universitatea din Luebek, Germania, întru schimb de experiență, educație continuă în tuberculoză și alte boli pulmonare, epidemiologie, sănătate publică.

Cercetătorii științifici participă în realizarea proiectelor științifice internaționale FP7-HEALTH, HORIZON 2020; CRDF, DFG, STCU, Cooperare bilaterală ROMANIA - MOLDOVA, NIH, NIAID ș.a.

Sunt membri ai societăților științifice de profil și membri al colegiului de redacție a revistelor consacrate din țară și de peste hotare. Instituția, participă în calitate de cofondator la editarea revistei științifice clasificată Categoria B „*Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*”, ISSN 1857-0011.

Nemijlocit contribuie la optimizarea procesului de instruire prin implementarea principiilor naționale de integrare a domeniului științific cu cel didactic participând la pregătirea cadrelor științifice de înaltă calificare prin doctorat, postdoctorat. În cadrul instituției sunt instituite 2 Seminare științifice de profil: Profilul: 321. *Medicină generală*, Specialitatea: 321.07. *Ftiziopneumologie*; 321.25. *Alergologie* și Profilul: 321. *Medicină generală*; 312. *Fiziologie*, Specialitatea: 313.01. *Imunologie*; 313.02. *Microbiologie, virusologie medicală*.

Rezultatele științifice sunt diseminate în cadrul manifestărilor științifice naționale și internaționale prin participarea largă cu rapoarte la foruri internaționale și naționale, inclusiv și prin publicare.

Astfel, în perioada 2010-2018 au fost publicate, în total – 563, dintre care o monografie; articole în reviste ISI și SCOPUS, inclusiv: reviste ISI – 13 articole în reviste cu *factor de impact mai mare* 3, 8 articole - în reviste cu *factor de impact* 1,0-2,9 și 6 în reviste cu *factor de impact* 0,1-0,9; articole în reviste SCOPUS – 3; articole din alte reviste editate în străinătate – 30; articole din reviste naționale, *categoria B/C* – 94/17; articole din alte reviste naționale - 26; articole în culegeri internaționale - 35; articole în culegeri naționale – 32; Rezumate (teze) la conferințe științifice internaționale - 223; rezumate (teze) la conferințe științifice naționale – 57; lucrări metodice, compendiumuri, recomandări științifico-practice, protocoale clinice, ghiduri, documente de politici -25.

La aniversarea celor 60 de ani de activitate a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, colectivul instituției se prezintă cu un volum impunător de activitate științifico-practică, care a influențat esențial situația epidemiologică a tuberculozei și a maladiilor pulmonare nespecifice.

## RĂSPUNSUL LA EPIDEMIA DE TUBERCULOZĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Valentina VILC<sup>1</sup>, master în managementul sănătății publice,  
Sofia ALEXANDRU<sup>1</sup>, master în managementul sănătății publice,  
Valeriu CRUDU<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercetător  
Andrei CORLOTEANU<sup>1</sup>, master în managementul sănătății publice,  
Constantin IAVORACHI<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, acad. al AŞMM  
Dmitri SAIN<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., prof. cercetător,  
Stela BIVOL<sup>2</sup>, master în managementul sănătății publice,  
Rita SEICAȘ<sup>2</sup>, master în managementul sănătății publice,  
Victoria PETRICA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup>Centrul PAS

<sup>3</sup>IP „Unitatea de Coordonare, Implementare și Monitorizare a Proiectelor în Domeniul Sănătății”

tel.: +373 22 572200, valentina\_vilc@yahoo.co.uk

### Rezumat

În plan național tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 18 țări din regiunea Europeană a OMS cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei și printre 30 țări ale lumii cu povară înaltă a TB MDR. În rezultatul implementării activităților de control a tuberculozei centrate pe necesitățile oamenilor: prevenire, depistare, tratament, din cadrul Programului Național de control a tuberculozei pentru anii 2016-2020, datele statistice demonstrează o ameliorare a indicatorilor epidemiologici TB pe parcursul ultimilor ani.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoza, Programul Național, indicatorii epidemiologici

### Summary. Response to the tuberculosis epidemic in the Republic of Moldova

At the national level, tuberculosis remains one of the priority public health problems, the country being among 18 countries in the WHO European region with high priority in the control of tuberculosis and among 30 countries in the world with high burden of MDR TB. As a result of the implementation of tuberculosis control activities focused on people's needs: prevention, detection, treatment, within the National Program for tuberculosis control for the years 2016-2020, the statistical data show an improvement of the TB epidemiological indicators during the last years.

**Key-words:** tuberculosis, National Program, epidemiological indicators

### Резюме. Ответ на эпидемию туберкулеза в Республике Молдова

На национальном уровне туберкулез остается одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения, входя в число 18 стран Европейского региона ВОЗ с высоким приоритетом в борьбе с туберкулезом и среди 30 стран мира с высоким бременем МЛУ ТБ. В результате реализации мероприятий по борьбе с туберкулезом, ориентированных на потребности людей: профилактика, выявление, лечение, в рамках Национальной программы борьбы с туберкулезом на 2016–2020 годы, статистические данные показывают улучшение эпидемиологических показателей ТБ за последние годы.

**Ключевые слова:** туберкулез, национальная программа, эпидемиологические показатели

În pofida progreselor semnificative înregistrate în ultimii ani, tuberculoza (TB) rămâne cea mai periculoasă boală infecțioasă în lume din punct de vedere al mortalității. La nivel mondial, tuberculoza reprezintă una din primele 10 cauze ale deceselor și o cauză majoră a deceselor legate de rezistența antimicrobiană. În anul 2017, 1,6 milioane de persoane au decedat din cauza tuberculozei, inclusiv 0,3 milioane dintre persoanele care trăiesc cu HIV. Conform datelor ale Organizației Mondiale a Sănătății în anul 2017 s-au estimat aproximativ 10 milioane cazuri noi de TB, dintre care 90% la persoane cu vârsta  $\geq 15$  ani. În anul 2017, autoritățile naționale au notificat și raportat către OMS doar 6,4 milioane cazuri noi de tuberculoză

cu un decalaj de 3,6 milioane dintre cazurile estimate și notificate. Printre persoanele care trăiesc cu HIV în anul 2017 au fost raportate 465 000 cazuri de tuberculoză, dintre care 84% primesc terapie antiretrovirală.

La nivel global, în anul 2017, 558 000 de persoane au dezvoltat TB rezistentă la rifampicină (TB RR), cel mai eficient medicament de prima linie, dintre care 82% aveau TB multidrogrezistentă (TB MDR). În perioada anului 2017 au fost depistate și notificate 160 000 de cazuri de TB RR/MDR, din ele 140 000 de persoane au fost înrolate și au început tratamentul cu medicamente antituberculoase de linia a doua. Rata de succes a tratamentului TB MDR rămâne scăzută la nivel global - 55%. Printre cazurile de TB MDR în

2017 tuberculoza cu rezistență extinsă (TB XDR) a fost estimată la 8,5% de cazuri.

În ultimul deceniu, numărul cazurilor noi de tuberculoză în regiunea europeană a OMS este în scădere în mediu cu 4,3% pe an. Aceasta este cea mai rapidă rată de declin la nivel global. În același timp, această tendință pozitivă nu este încă suficientă pentru a atinge țintele stabilite în cadrul strategiei «End TB». De asemenea, regiunea europeană se confruntă cu o serie de amenințări la adresa sănătății publice ce țin nemijlocit de tuberculoză, țările din regiune înregistrând în ultimii ani cele mai mari valori ale prevalenței tuberculozei multidrogrezistente la nivel mondial, în același timp crescând dramatic și incidența co-infecției TB/HIV.

Republica Moldova se regăsește printre cele 18 țări din regiunea Europeană a OMS cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei. În plan național tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 30 țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei multidrogrezistente.

Situația epidemiologică a tuberculozei s-a agravat la nivel global începând cu anul 1991. În anul 1993, OMS, constatând fenomenul de creștere a incidenței tuberculozei pe plan mondial, a declarat tuberculoza „o urgență globală”. Republica Moldova, trecând în perioada respectivă printr-o criza economică, a înregistrat înrăutățirea vădită a situației epidemiologice în tuberculoză. Cea mai mică incidență TB în istoria RM a fost înregistrată în anul 1990 – 39,6 la 100 000 populație. Începând cu anul 1991, evoluția tuberculozei în Republica Moldova a căpătat un caracter epidemic, din cauza crizei socioeconomice, finanțării insuficiente a sistemului sănătății, lipsei medicamentelor antituberculoase în perioada anilor 1997-2000, migrației populației, precum și a răspândirii tuberculozei în instituțiile penitenciare. Astfel, în anul 2001, incidența globală a tuberculozei a atins valoarea de 89,4 la 100 000 populație.

În legătură cu agravarea situației epidemiologice a tuberculozei în țară Guvernul Republicii Moldova prin Hotărârea nr. 574 din 24.10.1996 a aprobat Programul Național de profilaxie și combatere a tuberculozei și bolilor nespecifice ale aparatului respirator. Acesta a fost primul Program Național pe tuberculoză și prevedea restructurarea direcțiilor principale de activitate și reorganizarea serviciului de ftiziopneumologie cu integrarea lui în sistemul medicinei primare. Realizarea acestui program a fost nesatisfăcătoare în primul rând din cauza finanțării insuficiente a activităților prevăzute atât la nivel național cât și la nivel teritorial. În paralel, în anul 1996, guvernul a inițiat o reformă importantă, reorganizând prestarea serviciilor

prin introducerea modelului de medicină de familie pentru prestarea asistenței medicale primare.

În perioada 2001 - 2015 în țară au fost realizate Programele naționale de control al tuberculozei cu suportul donatorilor externi (actualul program 2016-2020 fiind în proces de implementare), în special prin co-finanțare esențială din partea FG pentru implementarea a acestora, ceea ce a constituit cca 40-50% din costurile estimative pentru realizarea programelor. În aceasta perioadă au fost realizate o gamă largă de reforme și activități noi în țară.

În anul 2001 prin Hotărârea Guvernului RM nr. 662 din 19 iulie 2001 a fost aprobat Programul Național de control al tuberculozei pentru anii 2001-2005. Acest program a fost bazat pe strategia DOTS (tratament standardizat de scurtă durată direct observat) recomandată de OMS. În scopul asigurării realizării măsurilor prevăzute de Programul Național a fost elaborat Ordinul MS nr. 180 din 10.06.2001 „Cu privire la implementarea Programului Național de control al tuberculozei în RM pentru anii 2001-2005”. În noiembrie 2001 a fost inițiat un program pilot DOTS în sectorul civil, precedat de inițierea DOTS în penitenciare în noiembrie 2000. În perioada anilor 2000-2004 Ministerul Sănătății al Republicii Moldova a reușit extinderea implementării strategiei DOTS, recomandată de OMS, la scară națională. Compania Națională de Asigurări în Medicină a fost fondată prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 950 din 7 septembrie 2001 în scopul implementării Legii cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală nr.1585-XIII din 27 februarie 1998. Acoperirea completă cu strategia DOTS a coincis cu introducerea unei asigurări obligatorii de asistență medicală, care finanțează un pachet de servicii de sănătate, inclusiv diagnosticul și tratamentul tuberculozei.

În procesul de elaborare și implementare a programului național 2001-2005, Republica Moldova a primit asistență tehnică și financiară din partea Fondului Global (din 2003 și până la moment, Moldova eligibilă și pentru anii 2021-2023), SIDA (Agenția Suedeză pentru Dezvoltare Internațională), USAID (implementat de AIHA) și OMS, iar KNCV Tuberculosis Foundation și Caritas Luxembourg au contribuit la controlul tuberculozei în sectorul penitenciar. Republica Moldova a fost prima țară care a primit o subvenție GDF și continuă să achiziționeze medicamente antituberculoase pentru tratamentul TB MDR în cadrul mecanismelor de achiziție GDF. A fost organizată aprovizionarea neîntreruptă cu medicamente antituberculoase de linia 1 și 2.

În această perioadă, odată cu implementarea con-

ceptului de asistență medicală primară bazată pe medicina de familie la scară națională, are loc și integrarea serviciilor de tuberculoză în practica medicinei de familie. Astfel, integrarea serviciilor de ambulator de TB și AMP s-a concretizat prin definirea protocoalelor de diagnosticare și referire, instruirea lucrătorilor din AMP începând cu anul 2004, printr-un mod de instruire în controlul TB pentru medici de familie și asistente medicale.

Intervențiile pentru fortificarea controlului tuberculozei în Republica Moldova în acea perioadă au inclus:

- Crearea rețelei naționale de laboratoare și centrelor de microscopie a sputei la trei niveluri; centrele de microscopie și laboratoarele de referință au fost reorganizate într-o rețea logică și ierarhică din punct de vedere geografic și s-a instituit controlul calității; renovarea și echiparea rețelei de laboratoare și instruirea personalului. La moment rețeaua de laboratoare la nivel de țară conține: 59 centre de microscopie (nivel III), 3 laboratoare de referință (nivel II) și un laborator național de referință (nivel I) și asigură acoperirea cu toate metodele convenționale pentru diagnosticarea tuberculozei;
- Au fost organizate instruirii pentru 1200 de specialiști în domeniul AMP, 250 de specialiști în TB, 200 de personal de laborator.
- A fost dezvoltat un nou sistem de supraveghere cu formulare complexe de declarare și monitorizare a cazurilor de tuberculoză, serviciului de laborator, managementului medicamentelor antituberculoase și creata o bază de colectare și analiză electronică a datelor;
- Integrarea unor servicii TB în AMP;
- A fost elaborată o strategie de implicare a comunității în controlul tuberculozei și au fost organizate mai multe campanii de comunicare, care au vizat și implicat lucrătorii medicali, jurnaliști și populația generală din întreaga țară.

Programul Național 2001-2005 a pus bazele aprobării de către Comitetul Lumină Verde al OMS a proiectelor-pilot DOTS-Plus pentru combaterea tuberculozei rezistente la medicamente în Republica Moldova. Proiectul-pilot a fost aprobat în februarie 2005, iar extinderea a fost recomandată în mai 2006.

La 3 august 2005, prin Hotărârea nr. 825 a Guvernului Republicii Moldova a fost constituit Consiliul național de coordonare cu scopul de a contribui la implementarea eficientă a activităților din cadrul programelor naționale de profilaxie și control al infecției HIV/SIDA, infecțiilor cu transmitere sexuală (ITS) și

de control al tuberculozei prin atragerea, coordonarea, monitorizarea și gestionarea granturilor oferite de organizațiile internaționale ca răspuns la infecțiile cu HIV și TB.

Odată cu fortificarea rețelei de laboratoare și revalorizarea eforturilor de depistare a tuberculozei, notificările de caz au crescut constant. Incidența globală TB a crescut de la 3820 cazuri (89,4 la 100 000 populație) în anul 2001 la 5632 cazuri (133,4 la 100 000 populație) în anul 2005. Numărul cazurilor noi înregistrate a crescut de la 3418 cazuri (80 la 100 000 populație) în anul 2001 la 4518 (107,0 la 100 000 populație) în anul 2005. Acest fenomen trebuie interpretat ca o evoluție pozitivă, pentru că a micșorat decalajul dintre incidența estimată și cea înregistrată.

În baza evaluării situației epidemiologice, a realizării Programului Național de control al tuberculozei pentru anii 2001-2005 și a recomandărilor organizațiilor internaționale specializate în domeniu a fost aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 1409 din 30 decembrie 2005 Programul Național de control și profilaxie a tuberculozei pentru anii 2006-2010. Următoarele strategii au fost prioritare pentru realizarea acestui program: organizarea și realizarea capacităților de control al tuberculozei multidrogrezistente și co-infecției TB/HIV/SIDA; supravegherea epidemiologică și monitorizarea infecției tuberculoase; susținerea socială a bolnavilor de tuberculoză și a familiilor acestora; reabilitarea infrastructurii serviciului de ftiziopneumologie. În scopul optimizării activităților de control și profilaxie a tuberculozei în RM a fost elaborat Ordinul MS nr.180 din 08.05.2007.

Principalele intervenții noi au inclus: introducerea preparatelor de linia 2, cursuri de instruire pentru medicii ftiziopneumologi în managementul TB MDR, demararea tratamentului TB MDR, crearea Comitetului de recrutare DOTS-Plus, stimulente pentru AMP, fortificarea sistemului de monitorizare electronic și inițierea unor măsuri de suport al pacienților.

Pentru a fortifica rolul AMP, pe lângă finanțarea în baza principiului „per capita”, a fost introdusa bonificația, iar indicatorii de depistare a TB și finalizarea tratamentului au fost în lista celor 5 indicatori începând cu anul 2006, iar acum fac parte din sistemul de plată pentru indicatorii de performanță.

În anul 2007, a fost dezvoltat și implementat sistemul informațional de monitorizare și evaluare a tuberculozei (SIME TB), care a permis: integrarea într-un spațiu virtual al instituțiilor de nivel național și teritorial, care realizează activități de control ale tuberculozei; standardizarea indicatorilor în conformitate cu necesitățile factorilor de decizie și recomandările organismelor internaționale; oferirea de informații veridice și operative despre situația privind

tuberculoza în țară în vederea optimizării proceselor decizionale; monitorizarea utilizării medicamentelor antituberculoase și activității de laborator.

În anul 2008 Parlamentul RM a adoptat Legea nr.153-XVI din 4 iulie 2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, care stabilește cadrul juridic privind realizarea politicii statului în domeniul controlului și profilaxiei tuberculozei în scopul protecției sănătății cetățenilor și asigurării bunăstării sanitar-epidemiologice a populației. Legea prevede că asistența medicală antituberculoasă este garantată de stat și se bazează pe principiile respectării demnității persoanei, confidențialității, gratuității și accesibilității.

Din anul 2009 toți pacienții TB din RM au acces universal la metoda molecular-genetică LPA GenoType®Mycobacteria (HAIN) cu 4 tipuri de teste, care permit determinarea sensibilității la preparatele antituberculoase de prima și a doua linie cu ajustarea schemei de tratament. Metodele molecular-genetice se utilizează în toate cele 4 laboratoare de Referință în Microbiologia Tuberculozei din Republica Moldova.

Începând cu anul 2009 sunt introduse pachetele alimentare pentru pacienții cu TB MDR, iar din 2010 pentru toți pacienții, inclusiv și rambursarea cheltuielilor de transport, iar din 2015 Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM) a preluat și acoperă bonuri alimentare pentru pacienții cu TB sensibilă și anual gradual preia de la Fondul Global acoperirea cu bonuri alimentare și pentru pacienții cu tuberculoza drogrezistentă.

Programele Naționale din anii 2001-2010 au avut drept scop fortificarea capacității sistemului de sănătate și a instituțiilor incluse să fortifice capacitatea de depistare, diagnostic și tratament, implicarea AMP și comunității în răspunsul TB, și primele eforturi de suport al pacienților la etapa de continuare. Cu toate acestea, rata de TB MDR a fost în creștere continuă și a creat o povară semnificativă și provocări noi. Pentru a le răspunde, a fost elaborat programul pentru anii 2011-2015, unde accentul principal l-a constituit fortificarea capacității de a depista TB MDR prin introducerea metodei GeneXpert MTB/RIF la nivel de raion, fortificarea diagnosticului TB MDR, extinderea accesului la tratamentul TB MDR, precum și introducerea mai extinsă a modelelor centrate pe pacient, implicarea comunității în suportul pacientului (centre la nivel de AMSA și implicarea ONG-urilor). Testul GeneXpert MTB/RIF oferă rezultate rapide privind tuberculoza, dar și detectarea micobacteriilor rezistenți la Rifampicină, ceea ce permite înrolarea rapidă în tratament a pacienților cu TB RR/MDR. Programul Național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015 a fost aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 1171 din 21 decembrie 2010. Realizările în cadrul

programului național: actualizarea politicilor și protocoalelor clinice naționale, introducerea metodelor rapide de diagnostic, achiziționarea medicamente antituberculoase, pilotarea abordărilor inovatoare pentru suportul pacienților.

Republica Moldova este prima țară din regiune care a extins disponibilitatea metodei rapide GeneXpert MTB/RIF la nivelul întregii rețele de laboratoare care efectuează microscopia (59 laboratoare). Ca rezultat, accesul la diagnosticul precoce al tuturor formelor de tuberculoză și stabilirea rezistenței la medicamentele antituberculoase este universal. De asemenea, s-a modernizat laboratorul și cu alte metode rapide.

Începând cu anul 2012, au fost inițiate 10 Centre Comunitare la nivel de asistentă medicală specializată de ambulator care acordă suport extins atât pentru activități de prevenire și sensibilizare cât și suport pacienților și AMP în supravegherea pacienților. În 2015 a fost înaintată propunerea la FG care a inclus extinderea centrelor de suport al pacienților în toate raioanele RM.

În anul 2013, Programul Național a pilotat inițiativa mHealth pentru a asigura continuitatea tratamentului și pentru a crește aderența pacienților în timpul tratamentului ambulator. Pe parcursul anilor 2015 – 2017 a fost realizat studiul randomizat „Tratamentul virtual observat (VOT) al tratamentului tuberculozei în Republica Moldova”, care testează impactul VOT asupra bunăstării și aderenței la tratamentul TB. Studiul a fost proiectat de BIT și implementat în colaborare cu UNDP, AFI, Royal Free London NHS Foundation Trust și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (MS).

Prin Hotărârea de Guvern nr. 1160 din 20.10.2016, a fost aprobat un nou Program național de control al tuberculozei pentru anii 2016-2020, care estimează un deficit de cca 15% prevăzut pentru realizarea direcțiilor de acțiuni, iar altele cca 30% din necesitățile financiare sunt acoperite din surse externe, în special din sursele FG și care acoperă doar primii doi ani de implementare. În context, drept component al politicii de dezvoltare durabilă pe parcursul anului 2016 a fost elaborat Planul de sustenabilitate privind tranziția de la resursele FG la resursele naționale, în ceea ce privește activitățile de control ale tuberculozei, care a fost aprobat la ședința CNC din 15.03.2017.

Scopul Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2016-2020 este orientat spre reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova, inclusiv a tuberculozei rezistente la medicamente, prin asigurarea accesului universal la servicii de prevenire, diagnostic și tratament de calitate și aplicarea intervențiilor strategice centrate pe pacient.

Acțiunile întreprinse pentru realizarea obiectivelor prezentului Program:

1. Asigurarea accesului universal la diagnosticele precoce al tuturor formelor de tuberculoză:

- Au fost revizuite grupele cu risc sporit de îmbolnăvire și grupele care necesită vigilență sporită privind TB (Ordinul MS nr. 411 din 31.05.2017 „Cu privire la modificarea și completarea ordinului MS nr. 1080 din 13.10.2014” „Cu privire la măsurile de eficiențizare a depistării tuberculozei”);
- A fost elaborat ghidul operațional „Depistarea tuberculozei active”;
- Din august 2018 este asigurat screening-ul prin radiografia pulmonară în scopul depistării active a tuberculozei pulmonare și a cancerului pulmonar prin utilizarea instalațiilor radiologice mobile în localitățile rurale în teritoriile administrative ale RM la persoanele din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și cancer pulmonar;
- În anul 2019 din bugetul de stat a fost procurat QuantiFERON-TB - test recomandat de OMS pentru diagnosticarea infecției tuberculoase latente;

2. Asigurarea accesului universal la tratament prin abordare centrată pe pacient:

- A fost elaborat și aprobat prin Ordinul MS nr.47 din 23.01.2017 Regulament privind medicamentele noi în tratamentul tuberculozei;
- A fost elaborat Regulamentul cu privire la unele intervenții de creștere a aderenței la tratamentul antituberculos în condiții de ambulator, aprobat prin Ordinul MS, CNAM nr. 99/52A din 15.02.2017 „Cu privire la unele intervenții de creștere a aderenței la tratamentul antituberculos în condiții de ambulator”;
- În decembrie 2017 au fost revizuite, ajustate conform ultimelor recomandări OMS și aprobate prin ordin MS: a) protocoalele clinice naționale „Tuberculoza la adult” și „Tuberculoza la copil”; b) protocoalele clinice standardizate pentru medicii de familie „Tuberculoza la adult”, „TB la copil” și „Profilaxia tuberculozei”;
- A fost actualizat și aprobat regulamentul cu privire la tratament VOT a tuberculozei;
- În schemele de tratament TB MDR au fost introduse preparatele antituberculoase noi: din trimestrul 2 al anului 2016 - Bedaquilina și din trimestrul I 2017 – Delamanid;
- În anul 2019 pentru prima dată a fost procurată Clofazemina pentru tratamentul pacienților cu TB drogrezistentă;

3. Realizarea activităților sinergice cu alte programe naționale de sănătate:

- Ambele programe naționale TB și HIV au beneficiat de asistența tehnică externă care a evaluat managementul co- infecției TB/HIV;
- În data de 15 noiembrie 2017, a fost organizat un atelier de lucru pentru a discuta concluziile și recomandările aduse în urma misiunii de asistență tehnică;
- S-a ajustat capitolul „Managementul co- infecție TB/HIV” din protocoalele clinice naționale;
- Din septembrie 2017 este asigurat tratament preventiv cu Isoniazidă persoanelor care trăiesc cu HIV;

4. Asigurarea măsurilor de profilaxie în controlul tuberculozei:

- A fost evaluată situația privind controlul infecției în instituțiile medicale implicate în tratamentul pacienților cu TB și elaborat raportul cu recomandări pentru Planul Național de Control al infecției în instituțiile medicale;
- De menționat, că se atestă o tendință de creștere a acoperirii vaccinale cu vaccinul BCG. Astfel, în anul 2018, acoperirea vaccinală a copiilor cu vârsta țintă 0-12 luni a constituit 98,5% (a. 2016 - 97,0%; a. 2017 - 98,1%);

5. Consolidarea capacităților sistemului de sănătate în scopul asigurării controlului eficient al tuberculozei:

- Prin Ordinul MS nr. 305 din 14.04.2017 a fost aprobată “ Foaia de parcurs pentru modernizarea serviciului de ftiziopneumologie” în care sunt trasate toate activitățile privind controlul tuberculozei cu scopul eficientizării tratamentului bolnavilor de TB prin depistarea precoce și extinderea tratamentului TB în condiții de ambulator;
- În perioada septembrie - noiembrie 2017 a fost realizat Auditul serviciului de ftiziopneumologie, rezultatele cărora au fost discutate cu toate părțile interesate la 14 decembrie 2017 în cadrul mesei rotunde;
- A fost emis Ordinul MSMPS nr. 783 din 11.10.2017 „Cu privire la aplicarea PNCT pentru anii 2016 – 2020”;
- A fost organizată asistență tehnică cu elaborarea Raportului de evaluare privind resursele umane din sistemul sănătății implicate în tratamentul și susținerea pacienților cu tuberculoză în Republica Moldova;
- A fost elaborat Raportul privind asistență tehnică pentru dezvoltarea unor modele durabile de finanțare pentru controlul tuberculozei, a unor mecanisme de alocare și remunerare a



prestatorilor pentru tratarea tuberculozei în diferite instituții de asistență în Republica Moldova;

- Au fost elaborate Standarde privind serviciile medicale și ne-medicale pentru toți furnizorii de servicii TB în Republica Moldova;
- A fost efectuată analiza eficienței alocațiilor în domeniul tuberculozei: Optimizarea investițiilor în controlul TB. World Bank Group&Burnet Institute;
- În perioada 20 - 24 august 2018 în RM a fost pilotat instrumentul pentru evaluarea cadrului de reglementare: autoevaluarea documentelor naționale de reglementare; identificarea modificărilor necesare pentru implementarea modelului de control al tuberculozei centrat pe nevoile omului;
- Dezvoltarea și implementarea modelului centrat pe pacient cu accent asupra tratamentului în condiții de ambulator pentru toate formele de tuberculoză;
- Continuă activitățile de modernizare și optimizare a sectorului spitalicesc cu reducerea ratei și duratei de spitalizare a pacienților cu tuberculoză;
- În noiembrie 2018 RM a beneficiat de asistență tehnică privind calcularea costurilor și bugetare a componentelor programului TB care urmează să fie transferate de la resursele Fondului Global la finanțarea domestică;
- În perioada anilor 2016 - 2018 au fost organizate: 285 vizite de monitorizare și evaluarea în teritorii; 5 seminare zonale; participarea reprezentanților PNCT la consiliile raionale; training-uri în diferite domenii de activități; conferințe științifico-practice.

6. Dezvoltarea și aplicarea instrumentelor noi și intervențiilor inovative în domeniul controlului tuberculozei

- La moment se derulează proiectul „People centered TB care in Moldova: scaling up digital treatment adherence approach” în cadrul TB-REACH, runda 6, care prevede extinderea VOT la pacienții TB în RM, pentru creșterea aderenței la tratamentul TB;

7. Consolidarea implicării comunității și a organizațiilor societății civile în controlul tuberculozei prin abordare centrată pe pacient:

- La 29 septembrie 2016 a fost semnat memorandumul de colaborare dintre IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, instituție responsabilă de coordonarea activităților din cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei și

organizațiile Societății Civile active în controlul tuberculozei;

- A fost elaborată „Strategia de advocacy, comunicare și mobilizare socială de control al tuberculozei în Republica Moldova, pentru anii 2018-2020”;
- A fost realizat studiul „Tuberculoza în Moldova: cunoștințe, atitudini și practici ale populației generale și ale populației cheie afectate”, rezultatele cărora au fost prezentate și discutate în cadrul mesei rotunde organizate pe 22 noiembrie 2017;
- În anul 2017 au fost instituite 27 de centre de suport al tratamentului pacienților cu TB în condiții de ambulator (ordinul MS nr. 320 din 28.04.2018);
- În perioada anilor 2017 - 2018 au fost organizate câte 2 campanii de informare în Republica Moldova - în perioada martie-aprilie și în noiembrie-decembrie;
- În cadrul Comisiei protecție socială, sănătate și familie, Parlamentul RM pe 14 martie 2018 au fost organizate Audiuri publice „Mobilizarea globală și angajamente în domeniul combaterii tuberculozei. Abordări multisectoriale a situației epidemiologice prin tuberculoză în Republica Moldova”;
- Anual sunt realizate activitățile de Ziua mondială de combatere a tuberculozei, cu implicarea multisectorială;
- Platforma Națională a Organizațiilor Societății Civile (OSC) a fost creată în 2013 cu scopul de a consolida eforturile comune în lupta împotriva tuberculozei în Republica Moldova. La moment 11 ONG-uri care lucrează în domeniul controlului și profilaxiei tuberculozei fac parte din această platformă. Prin intermediul organizațiilor neguvernamentale anual sunt derulate: proiecte pentru depistarea precoce a tuberculozei și creșterea aderenței la tratament în grupurile greu accesibile de persoane cu risc sporit de îmbolnăvire cu TB; proiecte pentru depistarea precoce a tuberculozei și creșterea aderenței la tratament pentru persoanele adulte fără adăpost și consumatorilor de droguri injectabile; proiecte pentru sporirea aderenței la tratament a deținuților și ex-deținuților. În anul 2017 au fost derulate 7 proiecte pentru sporirea depistării precoce a TB în grupurile de risc/vigilență sporită în rezultatul cărora au fost investigate 4289 persoane din grupul de risc din 8 raioane, din care 81 persoane au fost diagnosticate cu TB. La prima Gala Premiilor TB a Parteneriatului

Stop TB, care a avut loc la Liverpool pe 24 octombrie 2016, Premiul Kochon 2016 a fost înmănat „eroinei neobservate” doamnei Galina Zaporozjan de la „Speranța Terrei”.

Pe parcursul a mai mulți ani experiența RM a fost prezentată ca bune practici în compendii de bune practici al OMS. În ultimul Compendiu de bune practici în implementarea Planului de acțiune pentru tuberculoză pentru Regiunea Europeană OMS 2016-2020, editat în anul 2019, activitățile RM au fost prezentate ca exemple de intervenții eficiente, în conformitate cu cei trei piloni ai strategiei End TB: (I) îngrijirea și prevenirea integrată, centrată pe oameni; (II) politici îndrăznețe și sisteme de sprijin; și (III) intensificarea cercetării și inovării și anume: a) Utilizarea testului GeneXpert MTB/RIF scurtează timpul de întârziere a tratamentului la pacienții cu TB MDR în Republica Moldova; b) Efortul comun al actorilor statului și societății civile în depistarea timpurie a tuberculozei active în rândul contactaților și grupurilor cu risc sporit; c) Auditul sistemului de control al tuberculozei în Republica Moldova.

În urma activităților întreprinse pe parcursul ultimilor ani se constată o tendință de stabilizare constantă a situației epidemiologice prin tuberculoză. Datele statistice ale ultimilor ani demonstrează o ameliorare a indicatorilor epidemiologici, ca rezultatul asigurării serviciilor de îngrijiri în TB (prevenire, depistare, tratament) centrate pe necesitățile oamenilor:

- Incidența globală privind tuberculoza în anul 2018 a constituit 75,1 la 100 mii populație (3022 cazuri), în anul 2017 – 83,3 (3352 cazuri), în anul 2016 – 88,5 (3569 cazuri). Se atestă o micșorare cu 15% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Din numărul bolnavilor înregistrați, cazuri noi de tuberculoză în anul 2018 au fost 2454 cu o incidență de 61 la 100 mii populație, comparativ cu anul 2017 – 2681 cazuri sau 66,6 la 100 mii populație. În anul 2016 au fost înregistrate 2843 cazuri noi de TB sau 70,5 la 100 mii populație. Se atestă o micșorare cu 13,5% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Incidența recidivelor în anul 2018 s-a micșorat cu 21,7% (568 cazuri sau 14,1 la 100 mii populație) față de anul 2016 (726 cazuri 18 la 100 mii populație).
- Incidența globală la copii a constituit 15,9 la 100 mii populație (122 cazuri) pentru anul 2018, pentru 2017 – 21,3 (164 cazuri) și pentru anul 2016 – 18,5 (143 cazuri). Pe parcursul anului 2018 au fost notificate cu 14,1% mai puține cazuri noi și recidive comparativ cu anul 2016.
- Incidența Caz nou la copii pentru anul 2018 a constituit 15,5 la 100 mii populație (119 cazuri), pentru 2017 – 20,3 (156 cazuri), pentru 2016 – 18 (139 cazuri). Pe parcursul anului 2018 au fost notificate cu 13,9% mai puține cazuri noi și recidive comparativ cu anul 2016.
- Mortalitatea prin TB pentru anul 2018 a constituit 7,6 la 100 mii populație (304 cazuri), comparativ cu 2017 – 7,9 (320 cazuri) și 2016 – 9,1 (372 cazuri). S-a redus cu 16,5% față de anul 2016.
- Rata de succes a tratamentului pentru cohorta anului 2017 TB sensibilă este de 82,2% (903 din 1099 cazuri), comparativ cu cohorta precedentă 2016 – 82,5% (991 din 1202 cazuri noi de TB sensibilă pulmonară, bacteriologic confirmați) și cohorta 2015 – 82,2% (1032 din 1255 cazuri).
- Crește rata de succes a tratamentului la pacienți cu tuberculoza multidrorezistentă. Rata succesului tratamentului TB MDR cazuri noi pentru cohorta 2016 - 68,6% (302 din 440 cazuri). Pentru cohorta TB MDR 2015 – 66,7% (269 din 403 cazuri) și pentru cohorta TB MDR 2014 – 64,1% (259 din 404 cazuri noi TB MDR).
- O provocare, pentru un control eficient al tuberculozei este asocierea tuberculozei cu infecția HIV. Totuși ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2018 este stabilă: 8,2% (248 cazuri), în comparație cu 2017 – 8,4% (281 cazuri) și 2016 – 8,5% (301 cazuri).

În Republica Moldova marea majoritate a populației este infectată cu *M. tuberculosis*. Incidența globală, estimată de OMS pentru RM în anul 2018 este de 86,0 la 100 000 populație, iar decalajul de 10,0 % între incidența estimată și cea înregistrată (75,1 la 100 000 populație), invocă faptul ca un număr de bolnavi cu tuberculoza activa, rămân în continuare nedepistați. Depistarea tardivă a bolnavilor cu tuberculoza se confirmă prin ponderea de 33% a bolnavilor cu destrucție a țesutului pulmonar. Toate cele menționate mai sus mențin rezervorul de infecție TB în societate.

#### Necesități:

- Asigurarea sustenabilității realizării activităților în cadrul Programului național de control al tuberculozei în condițiile tranziției de la resursele Fondului Global de combatere a HIV/SIDA, Tuberculozei și Malariei la finanțarea din bugetul de stat;

- Introducerea schemelor noi de tratament în managementul tuberculozei rezistente (necesită resurse financiare suplimentare pentru procurarea medicamentelor antituberculoase noi);
- Revizuirea legislației și elaborarea unui mecanism de achiziții pentru medicamente anti-tuberculoase și consumabile de laborator de pe platforme internaționale (GDF), ce va permite optimizarea cheltuielilor în raport cost/eficiența;
- Organizarea de cursuri repetate de formare pentru personalul serviciului de ftiziopneumologie și specialiști în asistența medicală primară din sectorul civil și penitenciar.

### Soluții de depășire:

- Asigurarea sustenabilității finanțării pentru diagnostic și tratament prin evaluarea continuă a necesităților asigurând accesul universal la diagnostic și tratament;
  - Susținerea investițiilor actuale în TB și abordarea progresivă pentru a obține un răspuns la TB durabil și finanțat în mare măsură pe plan intern;
  - Optimizarea serviciului spitalicesc specializat în conformitate cu obiectivele de micșorarea duratei și ratei de spitalizare, cu consolidare într-o singură entitate juridică și cu finanțarea bazată pe buget global și planificarea resurselor umane în baza noilor recomandări;
  - Optimizarea serviciului AMSA și elaborarea mecanismelor de finanțare;
  - Evaluarea și ajustarea indicatorilor de performanță și a mecanismelor de finanțare cu scopul îmbunătățirii depistării și asigurării tratamentului strict supravegheat la nivel de AMP;
  - Promovarea strategiilor actuale de susținere a aderenței la tratament și servicii de suport al pacientului, inclusiv stimulentele pentru pacienți;
  - Elaborarea și implementarea intervențiilor de impact în depistarea TB în rândul populațiilor migrante (implicarea serviciului vamal și poliției de frontieră în controlul TB la migranți);
- Integrearea sporită a programelor TB cu alte programe de sănătate.

### Bibliografie

1. Audit of TB control system in the Republic of Moldova. Compendium of good practices in the implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO 2019.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2018.
3. Global tuberculosis report 2018. WHO 2019.
4. Good practice in generating evidence on the effectiveness of incentives for improving health outcomes. Good practices in strengthening health systems for the prevention and care of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. WHO 2016.
5. Good practice in providing access to adequate TB diagnosis and treatment to homeless people. Good practices in strengthening health systems for the prevention and care of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. WHO 2016.
6. Joint effort of state and civil society actors in the early detection of active TB among contacts and high-risk groups. Compendium of good practices in the implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO 2019.
7. Republic of Moldova. Patient-centred integrated model of TB, HIV/AIDS care and opioid dependence therapy. Good practices in the prevention and care of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in correctional facilities. WHO 2018.
8. Soltan Viorel, Henry Asma Khalid, Crudu Valeriu, Zatusovski Irina. *Increasing tuberculosis case detection: lessons from the Republic of Moldova*. Bulletin of the World Health Organization | January 2008, 86 (1).
9. Țîmbalaru Gh. *Tuberculoza în Republica Moldova la sfârșit de mileniu și perspectivele pe anii 2001 – 2005*. Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolile pulmonare specifice. Articole, teze, Chișinău 2001.
10. Use of the GeneXpert MTB/RIF assay decreased the treatment delay for MDR-TB patients in the Republic of Moldova. Compendium of good practices in the implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO, 2019.

## DINAMICA MORTALITĂȚII PRIN TUBERCULOZĂ ÎN DIFERITE PERIOADE DE TIMP

**Ion Haidarli**, dr. hab. în șt. med., membru-coresp. AȘMM,  
**Sofia Alexandru**, master în managementul sănătății publice  
**Dmitri Sain**, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,  
**Elena Tudor**, dr. în șt. med., membru-coresp. AȘMM,  
**Valentina Vilc**, master în managementul sănătății publice  
**Victor Eftodi**, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,  
**Serghei Ciobanu**, **Oleg Cazac**,  
**Anastasia Guzun**

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganuic”

*e-mail: ion.haidarli@gmail.com GSM+373 69721337*

### Rezumat

Cunoașterea nivelului și dinamicii indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei pe anumite perioade de timp poartă o semnificație deosebită în procesul de planificare a activităților în lupta antituberculoasă, ținând cont de situația epidemiologică actuală. Prin studiul realizat s-a constatat că pe parcursul ultimelor decenii, grație activităților întreprinse în cadrul Programelor Naționale de Control al tuberculozei, s-a obținut o serie de succese, referitor la reducerea poverii de tuberculoză. Pe perioada de studiu în întregime (1991-2018) s-a reușit scăderea valorilor indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei – a mortalității cu 6,1%, a incidenței globale cu 17,0% și a prevalenței cazurilor active de tuberculoză cu 91,7%. Rezultatele studiului au demonstrat influența pozitivă a implementării pe scară largă a strategiilor DOTS și DOTS Plus asupra indicatorilor epidemiologici principali în sensul scăderii treptate, dar stabile a valorilor, care în final a contribuit esențial la procesul de asigurare a controlului tuberculozei.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, epidemiologie, indicatori epidemiologici, incidență, prevalență, mortalitate

### Summary. The dynamics of tuberculosis mortality in different time intervals

Taking into account the current epidemiological situation, the understanding of the levels and dynamics of the epidemiologic indicators of tuberculosis for certain periods of time has a special significance in the process of planning activities in the fight against tuberculosis. The study shows that over the last decades considerable improvement has been achieved regarding the reduction of the burden of tuberculosis due to the activities undertaken within the National Programs for Tuberculosis Control. During the entire study period (1991-2018) we managed to reduce the values of the epidemiologic indicators of tuberculosis - the mortality rate by 6,1%, the overall incidence by 17,0%, and the prevalence of active cases by 91,7%. The results of the study demonstrated the positive influence of the large-scale implementation of the DOTS and DOTS Plus strategies on the main epidemiologic indicators in the sense of gradual but stable decrease of values, which ultimately contributed to the process of assuring tuberculosis control.

**Key-words:** tuberculosis, epidemiology, epidemiologic indicators, incidence, prevalence, mortality

### Резюме. Динамика смертности от туберкулеза в различные периоды времени

Знание уровня и динамики эпидемиологических показателей туберкулеза за определенные периоды времени имеет особое значение в процессе планирования мероприятий по борьбе с туберкулезом с учетом современной эпидемиологической ситуации. Исследование показало, что за последние десятилетия благодаря мероприятиям, проводимым в рамках Национальных программ по борьбе с туберкулезом, был достигнут ряд успехов в отношении снижения бремени туберкулеза. За весь период исследования (1991-2018 гг.) отмечено снижение уровня эпидемиологических показателей туберкулеза – смертности на 6,1%, общей заболеваемости на 17,0% и болезненности активных случаев на 91,7%. Результаты исследований показали положительное влияние широкомасштабного внедрения стратегий DOTS и DOTS Plus на главные эпидемиологические показатели относительно постепенного, но стабильного их снижения, что в итоге способствовало обеспечению контроля туберкулезной инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, эпидемиологические показатели, заболеваемость, болезненность, смертность

### Introducere

Situația epidemică a tuberculozei pe parcursul ultimilor decenii a suportat o agravare semnificativă manifestată prin creșterea considerabilă a incidenței, prevalenței și mortalității prin această maladie.

Această situație se urmărește la nivel global, cât și în țările europene și, în special în fostele republici sovietice.

Din Raportul Global pentru Tuberculoză al OMS din anul 2017 reiese că în anul 2016 pe glob au fost

estimate 10,4 milioane de persoane cazuri noi de îmbolnăvire cu tuberculoză, inclusiv 5,9 milioane de sex masculin, 3,5 milioane de sex feminin și un milion – copii [5]. Regiunii Europene îi revin 5% din cazurile notificate mondial, iar Republica Moldova face parte din cele 18 țări ale Regiunii Europene cu controlul tuberculozei declarat prioritar și în rândul a celor 27 de țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei cu rezistență medicamentoasă multiplă [4, 5]. Pornind de la indicatorii epidemiologici ai tuberculozei nefavorabili la nivel global, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în anul 1993 a declarat această afecțiune drept urgență globală [3].

Situația epidemică a tuberculozei în Republica Moldova pe anumite perioade poartă diverse caracteristici a evoluției. Perioada 1960-1990 s-a manifestat prin reducerea semnificativă a indicatorilor epidemiologici. În perioada 1991-2001 situația epidemică s-a schimbat în instabilă, apoi în nefavorabilă, evoluția tuberculozei căpătând un caracter epidemic ca urmare a implicării mai multor factori agravanți. Perioada 2002-2012 este marcată prin implementarea strategiei DOTS, care a contribuit la stabilizarea indicatorilor epidemiologici cu tendință de ușoară descreștere a lor. În perioada 2013-2018 se atestă o scădere treptată a valorilor indicatorilor epidemiologici principali ai tuberculozei [1].

Corectitudinea implementării strategiei DOTS și DOTS Plus ține de sporirea depistării cazurilor bacilifere de tuberculoză, cât și de instituirea tratamentului antituberculos sub directă observare, care constituie elemente de siguranță ale diminuării mortalității prin tuberculoză.

Deși s-au depus eforturi insistente în cadrul Programelor Naționale de Control și Profilaxie a Tuberculozei implementate în perioadele 1996-2000, 2001-

2005, 2006-2010, 2011-2015, în Republica Moldova tuberculoza continuă să rămână o problemă gravă de sănătate publică, manifestându-se prin răspândire largă a acesteia în rândul populației [1, 2].

Studiul epidemiologiei tuberculozei facilitează evaluarea amplitudinii bolii și evoluției ei în timp, spon-tan sau drept urmare a aplicării Programelor Naționale de Control și Profilaxie a Tuberculozei. Cunoașterea nivelului și dinamicii indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei pe anumite perioade de timp poartă o semnificație deosebită în procesul de planificare a activităților în lupta antituberculoasă, ținând cont de situația epidemiologică actuală.

**Scopul studiului:** Studiarea dinamicii mortalității prin tuberculoză în diferite perioade de timp în Republica Moldova.

### Material și metode

Pentru studierea particularităților epidemiologice ale tuberculozei în Republica Moldova, au fost analizate datele dinamicii indicatorilor epidemiologici de bază (mortalitate, incidență globală, prevalență) la 100 000 de locuitori pe parcursul anumitor perioade de timp: perioada I (1991-2004) – până la implementarea strategiei DOTS de tratament antituberculos și perioada II (2005-2018) – după implementarea strategiei DOTS de tratament antituberculos. Datele primare au fost dobândite prin extragerea informației din formularele statistice de evidență nominală a cazurilor de tuberculoză F089-1/e și Rapoartele generate în baza Programului computerizat SIME TB (Sistem Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei).

### Rezultate și discuții

Amplora bolii și caracterul evoluției ei în timp,

Tabelul 1

Rata incidenței tuberculozei în perioada 1991-2018

perioada I (1991-2004)														
Indicator/ani	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Incidența globală	53,3	52,6	53,5	60,2	63,3	67,4	67,1	67,0	68,6	68,5	89,4	97,3	108,3	121,7
perioada II (2005-2018)														
Indicator/ani	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Incidența globală	133,4	132,5	129,2	120,0	116,0	113,1	114,5	114,6	110,3	99,5	89,4	88,5	83,3	75,1

spontan sau ca urmare a aplicării Programelor Naționale de Control al Tuberculozei sunt stabilite prin studiul epidemiologiei tuberculozei. Și, acest studiu este direcționat spre analiza indicatorilor epidemiologici de bază în tuberculoză – mortalității, incidenței și prevalenței.

Incidența infecției, denumită și riscul anual de infecție, este procentul din populație nou infectată în decursul unui an. Este expresia cea mai precisă a tendinței evolutive a endemiei tuberculoase într-un teritoriu, dar este imposibil de calculat în rândul populației vaccinate BCG.

Incidența este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză nou diagnosticată în decurs de un an raportat la 100 000 de locuitori, și incidența globală înglobează numărul de cazuri de tuberculoză nou diagnosticată plus recăderile (recidivele). S-a constatat că morbiditatea, cu scurte perioade de întreruperi (1970-1975, 1980-1983), a fost în continuă scădere, de la 131,0% la 100 000 locuitori în anul 1965 ajungându-se la 39,6‰ în anul 1990 (cazuri noi+recidive) (Figura 1).

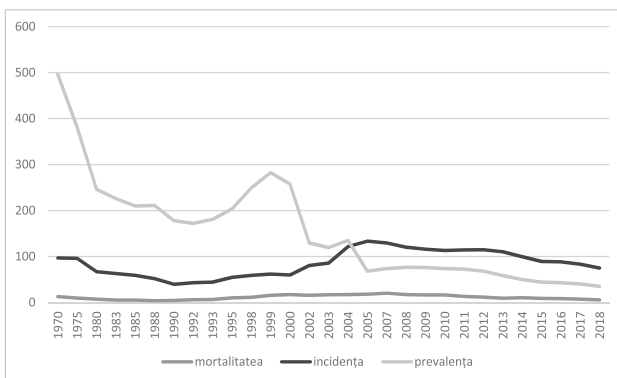


Figura 1. Caracterul evoluției indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, perioada 1970-2018

După anul 1990, tuberculoza a început să înregistreze o creștere progresivă a numărului de îmbolnăviri, incidența bolii ajungând la 136,2‰ în anul 2005. Deci, pe parcursul a 15 ani s-a înregistrat o creștere de 68,0%.

Suportând o perioadă de întrerupere (1992-1993, 2001-2002), începând cu anul 2003 și până în anul 2006, numărul total de cazuri noi și recidive a tuberculozei a crescut de la 97,3% în anul 2002 până la 133,4% la 100 000 locuitori în anul 2005. Din anul 2006, numărul de cazuri noi și recidive a tuberculozei a intrat în faza de stabilizare și a început să scadă treptat de la 121,7 în anul 2004 până la 75,1 la 100 000 locuitori în anul 2018. În rezultat, incidența globală a tuberculozei a demonstrat o tendință de descreștere de la 133,9% de cazuri înregistrate la 100.000 locuitori în anul 2005, la 116,0% cazuri în anul 2009.

Efectul dat a fost posibil datorită implementării pe scară largă a strategiilor DOTS și DOTS Plus, recomandate de OMS pentru asigurarea controlului tuberculozei. Cu toate acestea, în Moldova incidența globală a tuberculozei este de aproape trei ori mai mare decât media înregistrată pentru țările din regiunea europeană, unde, conform datelor OMS, se atestă 43,74 cazuri de tuberculoză la 100 000 de locuitori în anul 2009 [7].

Valorile indicatorului incidenței cazurilor noi de tuberculoză au înregistrat o creștere bruscă începând cu anul 2001, odată cu implementarea strategiei DOTS în Republica Moldova. Variația în timp a indicatorului incidenței cazurilor noi nu întrece 10%, cu excepția perioadelor de timp 2000-2001, 2003-2004, 2004-2005, ca urmare a activităților ce au dus la sporirea detecției cazurilor cu tuberculoză: implementării strategiei DOTS în raioane pilot – anul 2001,

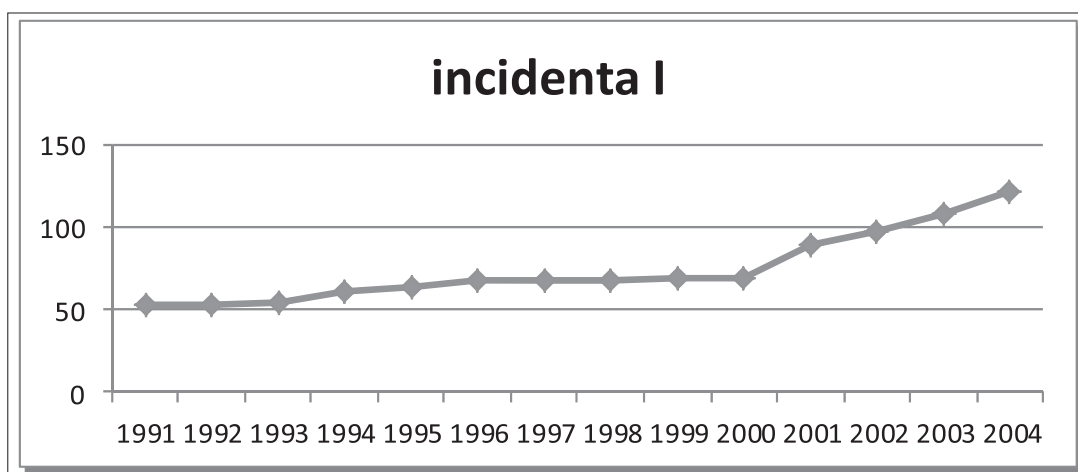


Figura 2. Rata incidenței tuberculozei în perioada I (1991-2004). Media – 74,1%, rata de creștere 47,5%

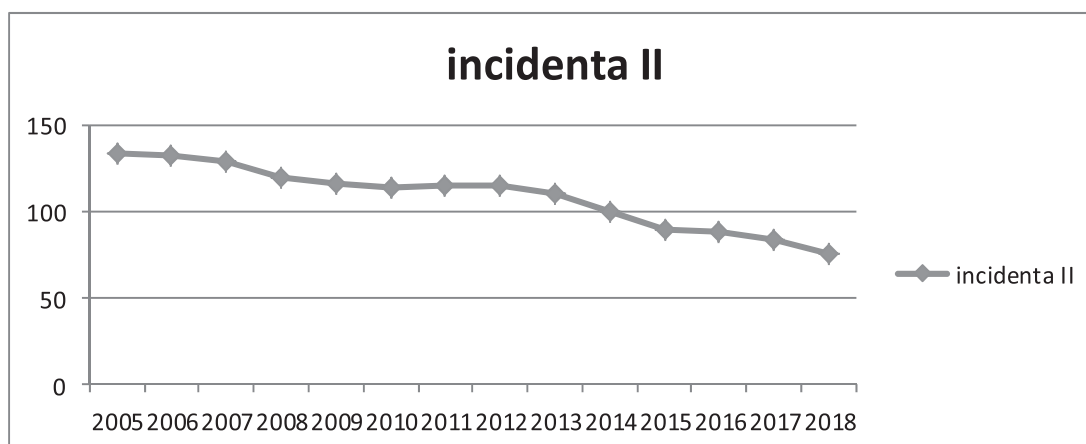


Figura 3. Rata incidenței tuberculozei în perioada II (2005-2018) Media – 109,9%, rata de scădere 34,8%

implementarea strategiei DOTS pe întreg teritoriul republicii – anul 2003, fortificarea rețelei de laborator anul 2005 [2].

Pe perioadele de studiu dinamica incidenței globale a demonstrat anumite particularități în sens de valori ai indicatorului. Astfel, incidența globală în perioada I prezintă o tendință de stabilizare în anii 1991-1993, menținându-se în limita unei medii de 53,1%, ca începând cu anul 1994 să prezinte o creștere mai înaltă, dar tot cu o curbă mai slab ondulatorie, de la 60,2% în anul 1994 până la 68,5% în anul 2000 cu o medie de 66,0% și o rată de creștere de 2,5% (Tabelul 1, Figura 2).

O creștere mai vizibilă se notifică pe parcursul a ultimilor 5 ani ai perioadei de la 68,5% în anul 2000 până la 121,7% în anul 2004, constituind o medie de 97,0% cu o rată de creștere de 24,6%.

Astfel, media valorilor incidenței globale în perioada I de studiu, cu scurte perioade de întreruperi (1991-1992, 1996-1997, 1999-2000), constituie 74,1% și rata de creștere de 47,5%.

Perioada II de studiu prezintă valori de incidență globală cu dinamică diferită de cea a perioadei I. De asemenea, cu scurte întreruperi (2011-2012), incidența globală a fost, contrar perioadei I, în continuă scădere de la 133,4‰ în anul 2005 până la 75,1‰ (Tabelul 1, Figura 3).

Media valorilor incidenței globale în perioada II de studiu, cu o scurtă perioadă de întreruperi (2011-2012), constituie 109,9% cu o rata de scădere de 34,8% față de media pe perioadă.

Astfel, în perioada II se urmărește o pozitivitate în sens de scădere a valorilor comparativ cu perioada I, care purta aspect de creștere continuă a incidenței globale. Însă, media valorilor în perioada II rămâne superioară mediei din perioada I cu 35,8%, iar rata de scădere a incidenței este mai mică decât rata de creștere a acesteia în perioada I cu 12,7%. Media raportului bărbați: femei în incidența globală pe perioadele de studiu constituie 2,6:1,0 cu devieri nesemnificative în anul 2005 când a constituit 3,0:1,0.

Prevalența infecției este procentul din populație infectată cu tuberculoză la un moment dat, care este

Tabelul 2

Dinamica prevalenței tuberculozei în perioada 1991-2018

perioada I (1991-2004)														
indicator/ani	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Prevalența (%)	170,6	172	181,1	187,4	203,5	224,4	241	249,2	282,2	257,7	145,5	129,4	119,4	135,0
perioada II (2005-2018)														
Indicator/ani	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Prevalența (%)	68,2	72,3	73,6	76,5	76,2	73,6	72,5	68,1	58,8	50,1	44,2	43,0	40,5	35,1

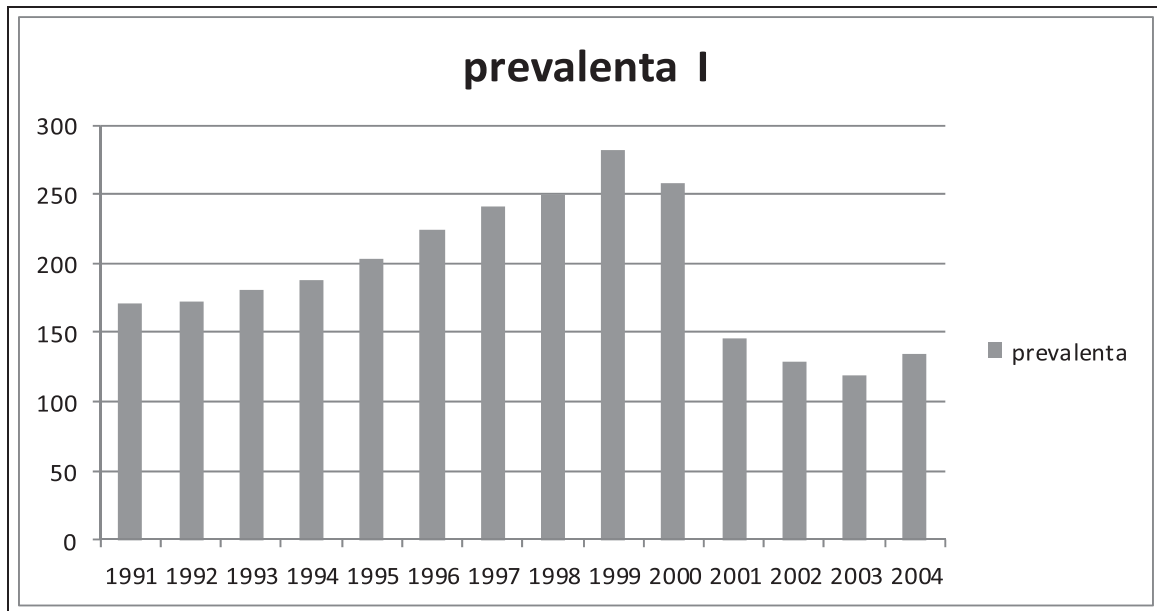


Figura 4. Dinamica prevalenței tuberculozei în perioada I (1991-2004). Media – 192,7%, rata de scădere 57,7%

greu de stabilit într-o zonă în care se practică vaccina-rea BCG (reacție tuberculinică fals pozitivă). Persoanele infectate în orice moment al vieții lor cu bacilul tuberculos rămân infectați toată viața, chiar dacă nu manifestă nici un semn sau simptom de boală. Prevalența este definită ca numărul de cazuri active de tuberculoză existente în comunitate la un moment dat raportate la 100 000 de locuitori. Acest indicator poate fi determinat doar prin studii costisitoare și dificile, efectuate pe eșantioane reprezentative din populația generală. Prevalența surselor de infecție (tuberculoză pulmonară baciliferă) constituie un indicator important al gravității endemiei tuberculoase într-un teritoriu.

Conform datelor statistice din perioadele de stu-

diu, se urmărește, începând cu anul 1991, o creștere treptată continuă a prevalenței cazurilor active de tuberculoză, care a durat până în anul 1999, ajungând de la 170,6‰ în anul 1991, la 282,2‰ în anul 1999. Media prevalenței pe parcursul creșterii constituie 212,4‰ cu rata de creștere de 69,8‰ și vârful curbei de creștere este situat la nivelul anului 1999 (Tabelul 2, Figura 4).

În anii imediat următori după 1999 se produce o scădere treptată, dar nesemnificativă a valorilor prevalenței de la 282,2‰ în anul 1999 la 135,0‰ în anul 2004. Media prevalenței pe acest segment al perioadei a constituit 178,2‰ și rata scăderii – 43,2‰.

Astfel, în perioada I de studiu dinamica valorilor

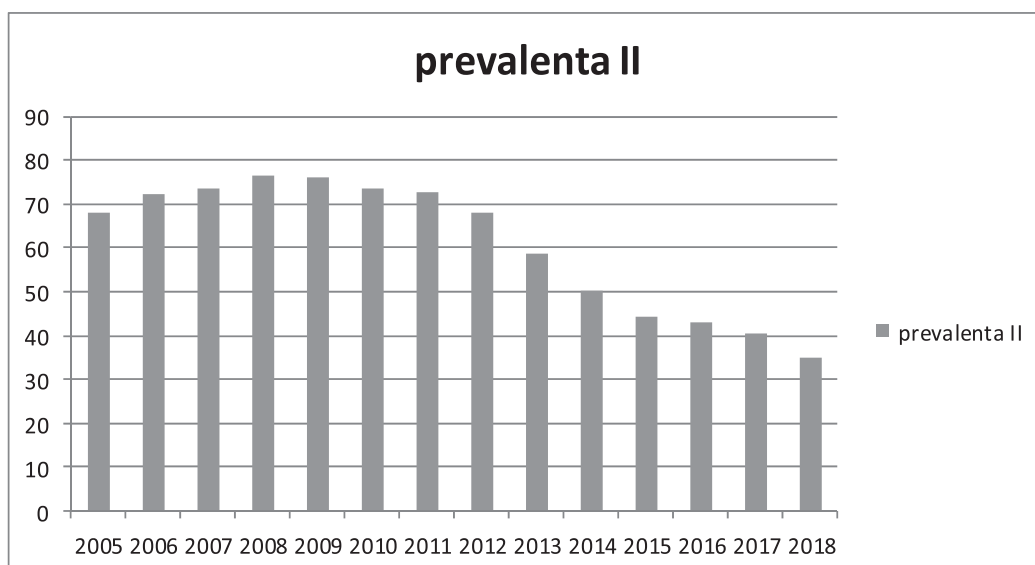


Figura 5. Dinamica prevalenței tuberculozei în perioada II (2005-2018)



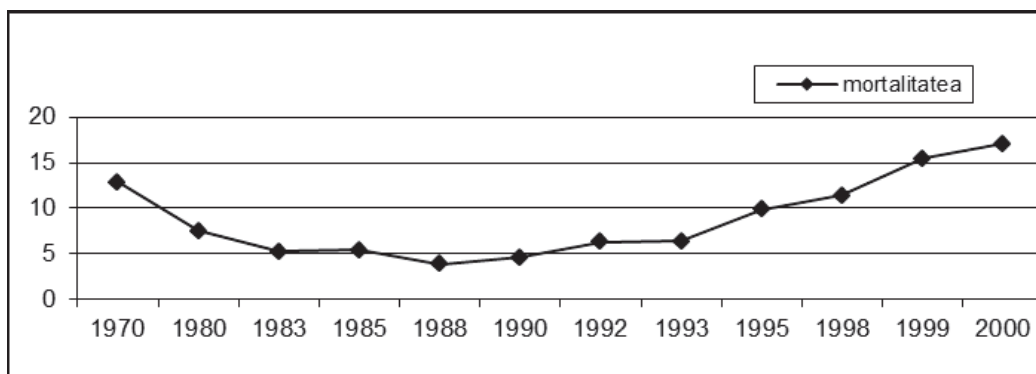


Figura 6. Mortalitatea prin tuberculoză în perioada 1970-2000

Tabelul 3

**Rata mortalității prin tuberculoză în perioada 1991-2018**

perioada I (1991-2004)														
Indicator\ani	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Mortalitatea (%)	6,0	6,3	6,4	10,5	9,9	12,7	11,4	11,4	15,5	17,1	15,5	15,6	16,9	17,1
perioada II (2005-2018)														
Indicator\ani	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Mortalitatea (%)	19,1	19,3	20,2	17,3	16,4	16,3	13,4	11,8	9,3	10,4	8,9	8,5	7,3	5,6

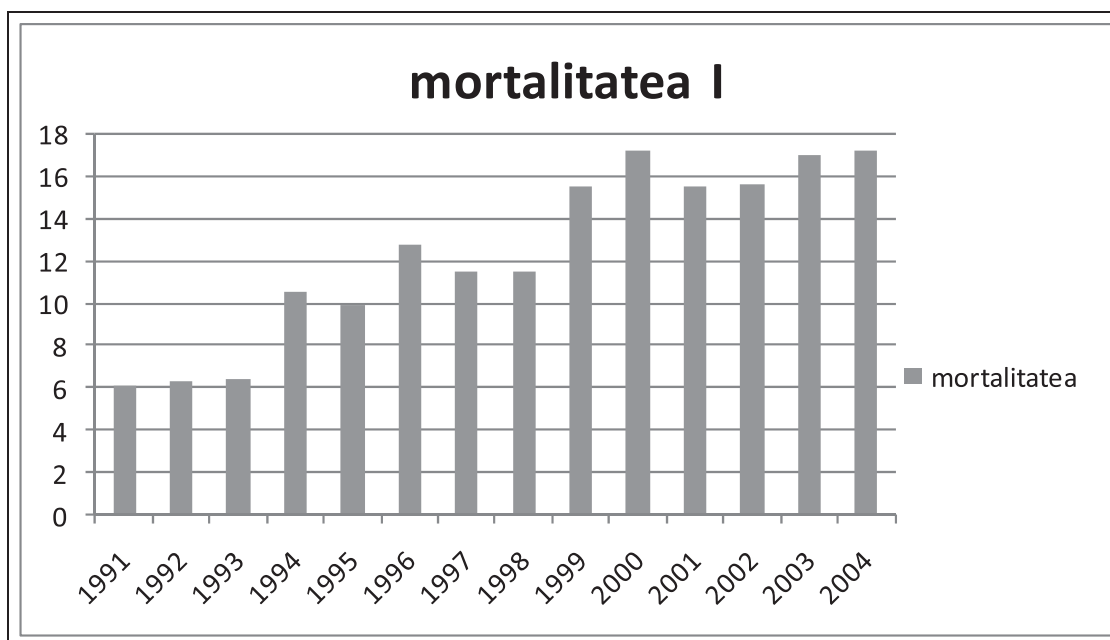


Figura 7. Dinamica mortalității prin tuberculozei în perioada I (1991-2004)

prevalenței cazurilor active de tuberculoză poartă caracter ondulatoriu cu creșteri și scăderi, dar în întregime cu predominarea scăderii valorilor de la 170,6‰ în anul 1991 până la 135,0‰ în anul 2004. Media

valorilor prevalenței în perioada I de studiu, cu scurtă perioadă de întrerupere (2004), constituie 192,7‰ cu rată de scădere de 57,7‰.

Perioada II de studiu după o scădere spectaculoa-

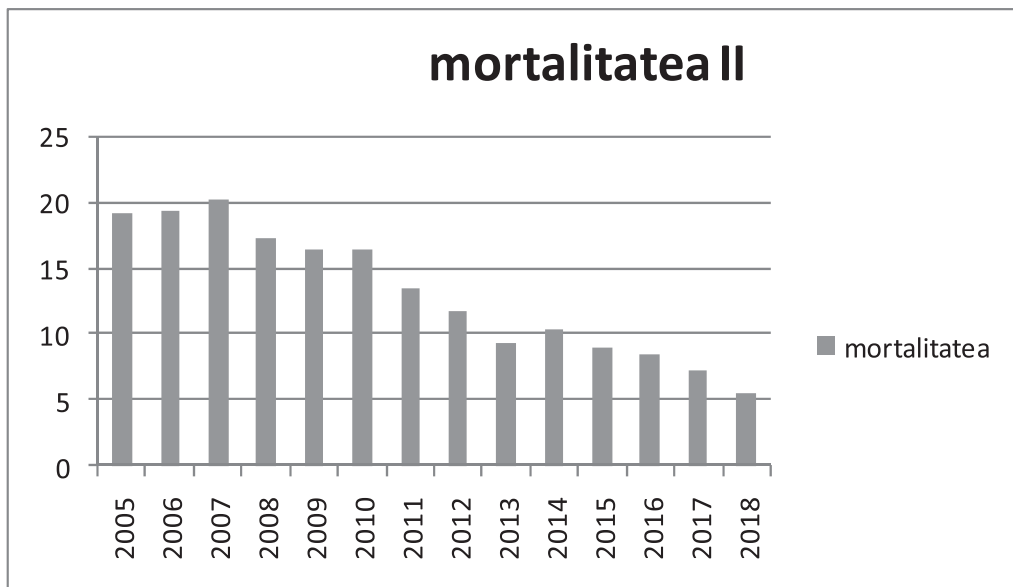


Figura 8. Dinamica mortalității prin tuberculoză în perioada II (2005-2018)

să de la 135,0‰ în anul 2004 până la 68,2‰ în anul 2005 prezintă valori de prevalență cu tendință de creștere în primii 5 ani de la 68,2‰ în anul 2005 până la 76,2‰ în anul 2009, ca apoi să suporte o scădere treptată, dar stabilă, de la 76,2‰ în anul 2009 până la 35,1‰ în anul 2018. Media valorilor prevalenței în primii 5 ani a constituit 73,3‰ și rata de creștere – 2,8‰ (Tabelul 2, Figura 5).

Media valorilor prevalenței în decursul următorilor ani ai perioadei este de 53,9‰ cu o rată de scădere de 18,8‰, numeric a scăzut de la 76,2‰ în anul 2009 până la 35,1‰ anul 2018.

Pe perioada II dinamica valorilor prevalenței cazurilor active de tuberculoză poartă caracter ușor ondulatoriu cu creșteri nesemnificative (2006-2007, 2008-2009), dar în întregime cu predominarea vizibilă a scăderii valorilor de la 68,2‰ în anul 2005 până la 35,1‰ în anul 2018. Media valorilor prevalenței, în perioada II de studiu, constituie 60,9‰ și rata de scădere 25,8‰.

Ambele perioade de studiu sunt caracterizate de dinamică în scădere a valorilor prevalenței cu deosebirea că în perioada I valorile cifrice aproximativ de 3,5 ori erau mai înalte versus perioada II.

Astfel, pe perioadele de studiu incidența globală, cât și prevalența, având o dinamică ondulatorie, curbele evoluției au suportat o intersecție la nivelul anului 2005 când, conform valorilor cifrice, curba prevalenței a coborât sub cea a incidenței, menținându-se în această poziție pe întreg parcursul perioadei II de studiu (Figura 1).

Acest fenomen este greu de interpretat univoc bazându-ne doar pe datele dobândite prin actualul studiu, însă, cu o oarecare doză de probabilitate, se poate

considera că unul din factorii contribuabili poate fi numit migrația masivă a populației autohtone.

Pentru a găsi interpretarea și rezolvarea acestei probleme sunt necesare studii mult mai costisitoare și dificile, efectuate pe eșantioane reprezentative din populația generală.

Problema mortalității prin tuberculoză capătă o importanță deosebită în sens epidemiologic și social, deoarece, actualmente tuberculoza este „ucigașul principal al adulților și adolescenților” [6]. Mai mult, aproape în permanență, criteriul statistic cel mai veridic pentru evaluarea situației tuberculozei îl constituie mortalitatea prin această boală. Mortalitatea este definită ca numărul de decese datorate tuberculozei în decurs de un an raportat la 100 000 de locuitori.

Curba mortalității prin tuberculoză în Republica Moldova suportă prin anii 1950-1953 o oarecare scădere sau, mai bine zis, o stabilizare importantă datorită, probabil, utilizării în măsură crescândă a izoniazidei. Și, s-a menținut la cote stabile până în anul 1970, când se consemnează o accelerare nesemnificativă a scăderii curbei mortalității prin tuberculoză (Figura 6). Aceste fenomene, probabil, au fost o consecință directă a introducerii regimurilor de chimioterapie cu rifampicină și etambutol.

Pe perioadele de studiu dinamica mortalității a demonstrat anumite particularități în sens de valori ai indicatorului. Astfel, indicatorul mortalității în perioada I prezintă, cu scurte întreruperi (1995, 1997-1998, 2001-2002), o tendință de creștere neuniformă a valorilor cifrice, dar constantă și continuă, de la 6,0‰ în anul 1991 până la 17,1‰ în anul 2000 și

de la 15,5‰ în anul 2001 până la 17,1‰ în anul 2004 al perioadei (Tabelul 3, Figura 7).

Astfel, în perioada I dinamica indicatorului mortalității poartă caracter ondulatoriu cu creșteri și scăderi, dar în întregime cu predominarea creșterii valorilor de la 6,0‰ în anul 1991 până la 17,1‰ în anul 2004.

Media valorilor mortalității în perioada I de studiu constituie 12,3% și rata de creștere – 4,8%. Vârful curbei valorilor este situat la nivelul anilor 2000-2004 cu trecere la o creștere mai semnificativă în perioada II de studiu.

În perioada II de studiu se urmărește o continuare a creșterii valorilor cifrice ale mortalității, ajungând la 20,2% la 100 000 locuitori în anul 2007, la nivelul căruia și este situat vârful curbei valorilor mortalității în această perioadă (Tabelul 3, Figura 8).

Perioada II de studiu prezintă valori de mortalitate cu dinamică diferită de cea a perioadei I. Cu scurte întreruperi (2009-2010, 2014), indicatorul mortalității a fost, contrar perioadei I, în continuă scădere de la 19,1‰ în anul 2005 până la 5,6‰ în anul 2018 (Tabelul 1, Figura 8).

Media valorilor indicatorului mortalității în perioada II de studiu, cu o scurtă perioadă de întreruperi (2007, 2010, 2014), constituie 13,1% și rata de scădere – 7,5% față de media pe perioadă.

Astfel, perioada II este caracterizată pozitiv în sens de scădere a valorilor versus perioada I, care are aspect de creștere continuă a indicatorului mortalității. Media valorilor (12,3% perioada I, 13,1% perioada II) și rata de creștere/scădere (4,8% perioada I, 7,5% perioada II) în perioada II rămân superioare mediei și ratei de creștere/scădere din perioada I cu 0,8%, iar rata de scădere a indicatorului mortalității – cu 2,7%. Media raportului bărbați/femei în mortalitatea prin tuberculoză pe perioadele de studiu constituie 4,8/1,0.

## Concluzii

1. Pe parcursul ultimelor decenii, grație activităților întreprinse în cadrul Programelor Naționale de Control al tuberculozei, au fost obținute o serie de succese, referitor la reducerea poverii de tuberculoză. Pe perioada de studiu (1991-2018) s-a reușit scăderea valorilor indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei a incidenței globale cu 17,0%, a prevalenței cazurilor active cu 91,7% și a mortalității cu 6,1%.

2. Perioada I (1991-2004) de studiu este caracterizată de anumită poziție a indicatorilor epidemiologici - incidența globală și mortalitatea prezintă

creștere a valorilor indicatorului cu rata de creștere de 47,5% și 4,8% respectiv; prevalența cazurilor active de tuberculoză prezintă scădere a valorilor cifrice cu o rată de 4,8%.

3. Perioada II (2005-2018) de studiu s-a manifestat prin particularitățile indicatorilor epidemiologici – incidenței globale (cazuri noi și recidive), prevalenței cazurilor active de tuberculoză și a mortalității prin tuberculoză, care au prezentat scădere a valorilor cifrice cu rate de 34,8%, 25,8% și 7,5% respectiv.

4. Morbiditatea în sens de incidență globală a tuberculozei prezintă în perioada I de studiu o curbă ondulatorie cu media valorilor cifrice de 74,1% și rata de creștere de 47,5%. Media valorilor în perioada II de studiu constituie 109,9% și rata de scădere - 34,8% față de medie. Media raportului bărbați/femei în perioadele de studiu constituie 2,6/1,0 cu devieri nesemnificative în anul 2005 (3,0/1,0).

5. Prevalența cazurilor active de tuberculoză este caracterizată de dinamică în scădere cu media valorilor în perioada I de studiu de 192,7‰ și rată de scădere de 57,7‰ și în perioada II - de 60,9‰ și rata de scădere 25,8‰. Media raportului bărbați/femei în prevalența tuberculozei constituie 4,9/1,0.

6. Indicatorul mortalității prin tuberculoză prezintă în perioada I de studiu o medie a valorilor cifrice de 12,3% și rată de creștere de 4,8%. Media valorilor în perioada II de studiu, constituie 13,1% și rata de scădere - 7,5% față de media pe perioadă. Media raportului bărbați/femei în mortalitatea prin tuberculoză pe perioadele de studiu constituie 4,8/1,0 și este identic cu indicele din prevalență (4,9/1,0).

7. Perioada a II de studiu, contrar perioadei I, în care indicatorul mortalității era în creștere continuă, este caracterizată pozitiv în sens de scădere progresivă a valorilor. În perioada II media valorilor și rata de creștere/scădere sunt estimate superioare mediei și ratei de creștere/scădere din perioada I cu 0,8%, iar rata de scădere a indicatorului mortalității - cu 2,7%.

## Bibliografie

1. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la Adult. Chișinău; 2018.

2. Soltan V., Nalivaico N., Iavorschi C. și al. *Situația epidemiologică și realizarea Programului Național de Control și Profilaxie a tuberculozei pentru anii 2006-2010 în Republica Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr. 4(32) 2011, 10-15.

3. *Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and RIF amplicin resistance: Xpert*

*MTB/RIF sistem*. Geneva: World Health Organization; 2011

4. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2013*, Geneva, Switzerland, 2013.

5. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*. Geneva, Switzerland, 2017.

6. World Health Organization. *Global tuberculosis control 2011. Epidemiology, strategy, finances*. Geneva, 2011, 258 p.

7. WHO, *Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/*, Geneva: World Health Organization, 2016.

## CARACTERISTICA DECESELOR PRIN TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN SPITALUL MUNICIPAL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE, CHIŞINĂU.

Aurelia USTIAN<sup>1</sup>, prof., dr. în şt. med., Vasile POPA<sup>2</sup>, dr. în şt. med.,  
Constantin IAVORSCHI<sup>1</sup>, dr. hab. în şt. med., prof. cercet., acad. al AŞMM,  
Alina MALIC<sup>1</sup>, dr. în şt. med., Carmina PALAD<sup>2</sup>, dr. în şt. med.,  
Adriana NIGULEANU<sup>1</sup>, dr. în şt. med., Iulia GHESIS<sup>1</sup>.

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Catedra de Pneumoftziologie<sup>1</sup>  
IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chişinău<sup>2</sup>

### Rezumat

Scopul studiului a fost analiza particularităţilor clinice, paraclinice şi a factorilor de risc a bolnavilor decedaţi prin tuberculoza pulmonară. A fost efectuat un studiu retrospectiv şi descriptiv, în baza datelor a 92 bolnavi decedaţi prin tuberculoză în Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie din Chişinău, în perioada anilor 2016-2018. Prin progresarea tuberculozei au decedat 40 (43,5%) bolnavi cazuri noi şi 23 (25,0%) din retratamente, iar 29 (31,8%) bolnavi de tuberculoza au decedat prin alte boli. Din spitalele somatice au fost transferaţi 45,6% bolnavii, de la domiciliu prin intermediul serviciului de urgenţă în stare gravă au fost internaţi 39,1% pacienţi şi numai 15,3% – îndreptaţi de medicul ftiziopneumolog. Au predominat formele grave de tuberculoza (pneumonia cazeoasă şi tuberculoza generalizată). Co-infecţia TB/HIV a constituit 19,6%. Fără loc stabil de trai au fost 27,2% pacienţi decedaţi. La decedaţii prin alte boli cauzele principale de deces au fost cancerul de diferite localizări, pneumoniile comunitare, ciroza hepatică.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoza, deces, caz nou, retratament.

**Summary. The characteristics of pulmonary tuberculosis deaths in the Municipal Hospital of Phthysiopneumology, Chisinau.**

The purpose of the study was to analyze the clinical, paraclinical particularities and risk factors of patients with pulmonary tuberculosis. The data of 92 died TB patients from the Municipal Hospital of Phthysiopneumology Chisinau during 2016-2018 were studied retrospectively and descriptively. From tuberculosis progression 40 (43,5%) patients new cases and 23 (25,0%) retreatment cases were died, and 29 (31,8%) tuberculosis patients died from other diseases. From the somatic hospitals 45,6% patients were transferred, from the home through the emergency service in the severe condition 39,1% patients were admitted and only 15,3% – directed by the doctor phthysiopneumologist. Severe forms of tuberculosis (caseous pneumonia and generalized tuberculosis) prevailed. Co-infection TB/HIV was 19.6%. Homeless persons were 27,2% deceased cases. Among died patients from concomitant diseases the main causes of deaths were cancer of different localizations, community pneumonia, liver cirrhosis.

**Key words:** tuberculosis, death, new case, retreatment.

**Резюме. Характеристика смертности от туберкулеза легких в Муниципальной Больнице Фтизиопульмонологии, Кишинев.**

Целью исследования явился анализ клинических, параклинических особенностей и факторов риска у пациентов с туберкулезом легких. Было проведено ретроспективное, дескриптивное исследование, включившее 92 пациентов, умерших от туберкулеза в Муниципальной Больнице Фтизиопульмонологии Кишинева в 2016–2018 годах. От прогрессирования туберкулёзного процесса умерли 40(43,5%) больных новых случаев и 23(25,0%) – повторно леченных, а от других заболеваний умерли 29 (31,8%) больных туберкулезом. Из соматических больниц были переведены 45,6% больных, из дома посредством службы скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии были госпитализированы 39,1% пациентов и только 15,3% – по направлению врача фтизиопульмолога. Преобладали тяжелые формы туберкулеза (казеозная пневмония и генерализованный туберкулез). Больные с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ составили 19,6%. Без постоянного места жительства были 27,2% умерших пациентов.

Среди больных туберкулезом, умерших от сопутствующих заболеваний основными причинами смерти были рак различных локализаций, внебольничная пневмония, цирроз печени.

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

## Introducere

Mortalitatea prin tuberculoza este cel mai veridic indicator disponibil în monitorizarea epidemiei de tuberculoză. Între anii 2000-2016, datorită diagnosticării și tratamentului, pe glob au fost salvate 53 mln de vieți omenești. Republica Moldova se afla printre 30 țări ale lumii cu o povară înaltă de tuberculoză multidrorezistentă. Toți autorii în ultimul deceniu aduc dovezi convingătoare în declinul ratei mortalității prin tuberculoza în toate țările lumii. Strategia „The End TB” prevede eradicarea TB până în 2050. Țările cu venituri mici, cu extinderea mare a bolii, îndeosebi cu prezența înaltă a co-infecției TB/HIV și tuberculozei rezistente se vor confrunta cu mari dificultăți în atingerea acestui scop. Mortalitatea este un indicator care evidențiază dinamica modificărilor apărute în timp cu posibilitatea efectuării corelației măsurilor necesare pentru succes.

În anii 2013 – 2015 se atestă o scădere evidentă a mortalității în mun. Chișinău, însă el rămâne de 2 ori mai mare față de 1990.

Patologia concomitentă ocupă un loc important în evoluția tuberculozei și în cauza imediată a decesului. Ponderea deceselor între cazurile noi de tuberculoza în ultimii ani crește considerabil din cauza adresării tardive a pacienților și a examinării insuficiente a persoanelor din grupul cu risc sporit de îmbolnăvire. Polimorfismul clinic și radiologic face dificil diagnosticul de tuberculoză în staționările multiprofil, bolnavii fiind transferați în spitalul de ftiziopneumologie în stare gravă unde ei decedează în primele zile. Veridicitatea indicatorului mortalității în tuberculoză, indiferent de informativitatea înaltă a lui, în mare parte depinde de calitatea aprecierii cauzei decesului.

## Material și metode

Pe parcursul anilor 2016-2018, în Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie au decedat 92 bolnavi prin progresarea tuberculozei și prin alte boli. Prin progresarea tuberculozei au decedat 40 (43,5%) bolnavi din caz nou și 23 (25,0%) din contingentele de retratament (recidivă, pierduți din supraveghere, eșec terapeutic), iar 29 (31,5%) bolnavi de tuberculoza au decedat prin alte boli. Bolnavii decedați au fost transferați din spitalele somatice 42 (45,6%), transportați cu ambulanța de la domiciliu 36 (39,1%) și numai 14 (15,3%) au avut îndreptare de la medicii ftiziopneumologi. Corelația B/F a fost de 2,3/1 în caz nou, 3,6/1 în retratament și 4,8/1 în TB+ alte boli.

Tabelul 1.

### Repartizarea cazurilor noi de deces conform vârstei

Grupe de vârstă	Caz nou	Retrata-ment	TB + alte boli
	N =40(%)	N= 23(%)	N=29(%)
25 – 34	2(5,0)	1(4,3)	2(6,9)
35 – 44	6(15,0)	6(26,1)	4(13,8)
45 – 54	14(35)	8(34,8)	5(17,2)
55 – 64	11(27,5)	5(21,7)	9(31,0)
>65	7(17,5)	3(13,0)	9(31,0)

În caz nou a predominat vârsta între 45 și > 65%, în retratament - între 35 și 64 ani, iar în TB + alte boli între 55 și >64 ani (Tabelul 1)

Din totalul bolnavilor decedați în câmpul muncii au fost angajate numai 2 persoane, pensionarii au constituit 20,6%, invalizii - 8,7%. Condiții nesatisfăcătoare de trai au avut majoritatea bolnavilor decedați. Alcoolismul cronic cu encefalopatie s-a înregistrat – 26 (28,3%) de cazuri.

Tabelul 2.

### Statutul matrimonial al bolnavilor decedați prin progresarea tuberculozei.

Statusul matrimonial	Caz nou	Retrata-ment	TB + alte boli
	N=40(%)	N=23(%)	N=29(%)
Căsătorit	6(15,0)	6(26,1)	6(23,6)
Concubinaj	3(7,5)	1(4,3)	3(10,3)
<b>Total in cuplu</b>	<b>9(22,5)</b>	<b>7(30,4)</b>	<b>9(31,0)</b>
Celibatar	12(30,0)	5(21,7)	5(17,2)
Divorțat	15(37,5)	9(39,2)	10(34,5)
Văduv	4(10,0)	2(8,7)	5(17,2)
<b>Total solitari</b>	<b>31(77,5)</b>	<b>16(69,6)</b>	<b>20(68,5)</b>

Persoanele solitare au predominat atât în decesele din cazuri noi de tuberculoză 31 (77,5%) și din cazurile de retratament – 16 (69,6%), cât și din cazurile TB + alte boli – 20 (68,5%). Din persoanele solitare se evidențiază divorțații – 15 (37,5%) – în caz nou, 9 (39,2%) – în retratament și 10 (34,5%) – în TB + alte boli.(Tabelul 2).

Persoanele fără loc de trai s-au înregistrat în 25

(27,2%) cazuri, cu prevalarea lor în TB + alte boli – 44,0%. Co-infecția TB/HIV a fost stabilită la 19,6%.

Contactul tuberculos a fost stabilit numai în 36 (39,1%) cazuri din totalul deceselor.

Cazurile de retratament au fost cu următoare proveniență: din recidivă – 14 (60,9%), pierduți din supraveghere – 8 (34,8%) și eșec terapeutic – 1 (4,3%).

Bolnavii de tuberculoza decedați prin boli asociate au fost cu proveniența din caz nou 13 (44,8%), recidive – 11 (37,9%), pierduți din supraveghere – 5 (17,3%). Bolile asociate au fost principala cauză de deces la bolnavii de tuberculoză cu următoarea frecvență: cancerul pulmonar și cu alte localizări – la 8 (27,6%), pneumoniile comunitare – la 6 (20,7%), ciroza hepatică – la 5 (17,2%), ictusul cerebral – 4 (13,8%), edemul cerebral (alcoolism) – 2 (6,9%), alte boli (infarct miocardic, BPOC, hematom epidural, osteomielită) – 4 (13,8%).

Tabelul 3.

**Repartizarea formelor de tuberculoza.**

Forma de tuberculoză	Caz nou N=40(%)	Retratament N=23(%)	TB + alte boli N=29(%)
TB infiltrativă	17(42,5)	9(39,1)	27(93,1)
TB diseminată	21(52,5)	7(30,4)	2(6,9)
TB fibro-cavitară	2(5)	7(30,4)	-

În cazurile noi sa constatat predominarea tuberculozei diseminate – 21 (51,5%), urmată de tuberculoză infiltrativă – 17 (42,2%) și unice cazuri de tuberculoză fibro-cavitară. În cazurile de retratament toate trei forme de tuberculoză s-au repartizat uniform a câte

1/3 cazuri. Se evidențiază numărul mare de bolnavi cu forma fibro-cavitară în retratament. În TB + alte boli principala formă de tuberculoză a fost cea infiltrativă, numărul persoanelor cu tuberculoza diseminată a fost considerabil mai mica decât în cazurile noi și retratament și nu s-a înregistrat forma fibro-cavitară. (Tabelul 3)

Rata pneumoniei cazeoase în tuberculoza infiltrativă în caz nou a fost de 88,2%, în retratament – 66,7%, iar în TB + alte boli numai de 6,9%. (Figura 1)

Rata tuberculozei generalizată în tuberculoza diseminată a fost de 90,5% în caz nou, în retratament – 57,1%, în TB + alte boli – 6,9%. (Figura 2)

Rata înaltă a pneumoniei cazeoase și proceselor generalizate de tuberculoză denotă predominarea formelor grave în cazurile noi și retratament.

În cazurile noi de tuberculoza sputa la BAAR a fost pozitivă la 19 (47,5%), Xpert MTB/RIF pozitiv – 26 (65,0%), cultura pozitivă – la 18 (45,0%) decedați. În cazurile de retratament BAAR pozitiv s-a înregistrat în 9 (39,1%), Xpert MTB/RIF pozitiv – în 12 (52,2%), iar cultura pozitivă – în 8 (34,8%) cazuri. În cazurile de tuberculoza decedate prin alte boli BAAR, Xpert MTB/RIF au fost pozitive numai la 4 (13,7%) bolnavi, cea ce denotă caracterul procesului tuberculos mai limitat la acești pacienți.

Decesul a survenit pînă la o lună în cazurile noi de tuberculoză la 32 (80%), în retratament – la 20 (86,9%), tuberculoza și alte boli – la 22 (75,8%) bolnavi.

**Concluzii**

1. Bolnavii decedați prin progresarea tuberculozei pulmonare au avut forme avansate de tuberculoză (pneumonie cazeoasă, tuberculoza generalizată, fibro

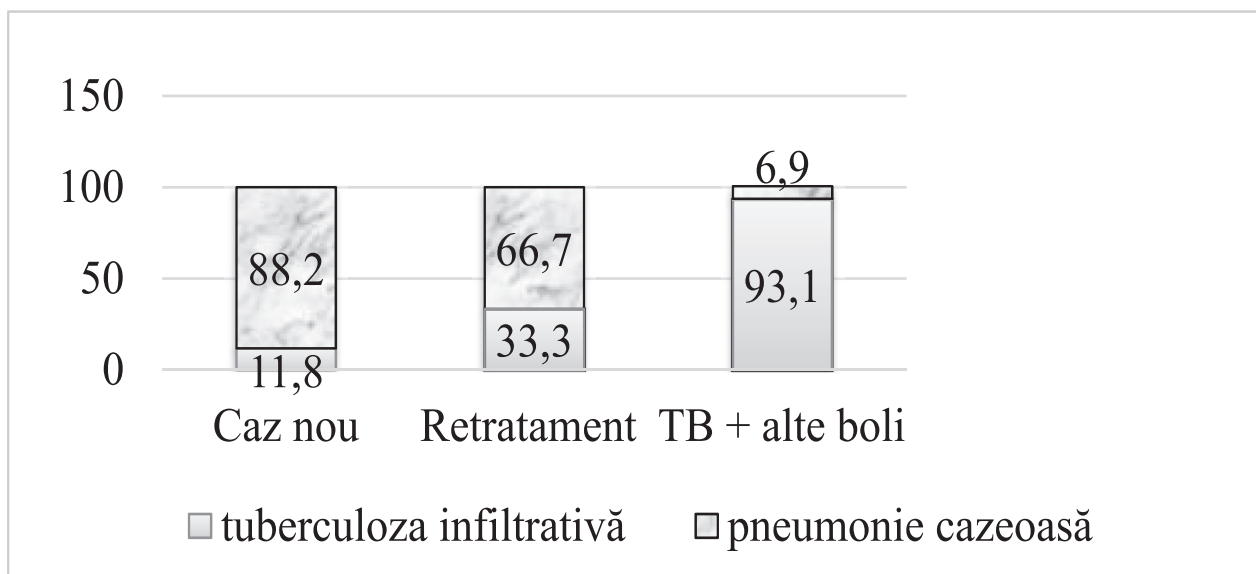


Figura 1. Ponderele pneumoniei cazeoase în cadrul tuberculozei infiltrative.

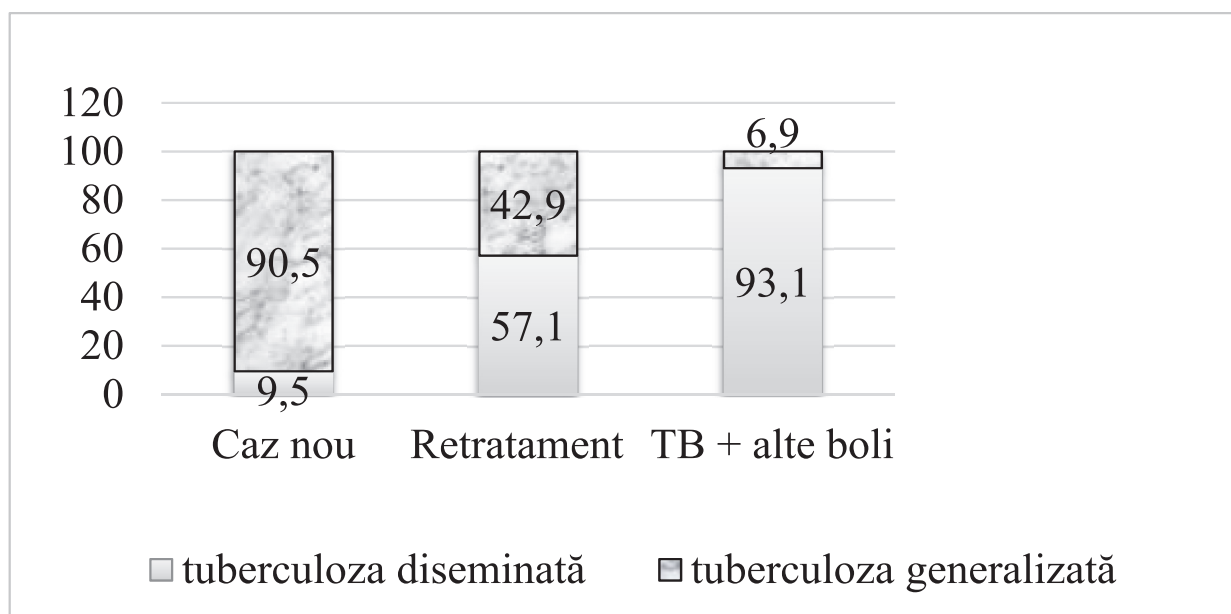


Figura 2. Ponderea tuberculozei diseminate în cadrul tuberculozei diseminate.

– cavitară) majoritatea din ei fiind baciliferi.

2. Statut social vulnerabil (neangajați în câmpul muncii, fără loc stabil de trai solitari preponderent divorțați, cu abuz de alcool în anamneză) sa constatat la majoritatea bolnavilor decedați prin progresarea tuberculozei pulmonare. Vârsta a fost între 35 – 65 ani.

3. Majoritatea bolnavilor decedați au fost transferați din staționările somatice sau transportați cu serviciu de urgență medicală de la domiciliu în stare gravă și decesul a survenit în prima lună după internare.

4. Decesele bolnavilor de retratamente au avut o proveniență mai frecventă din cazurile de recidivă și din cei pierduți din supraveghere.

5. Bolile asociate ca cauza principală de deces la bolnavii de tuberculoză au fost: cancerul cu diferite localizări, pneumoniile comunitare, ciroza hepatică, ictusul cerebral, edemul cerebral de etiologie etilică.

6. Pentru evitarea deceselor bolnavilor de tuberculoză este necesară optimizarea managementului depistării active a persoanelor social defavorizate și acelor cu boli asociate.

#### Bibliografie

1. Nguyen T.D., Edward A.G. *Development and validation of a prognostic score to predict tuberculosis mortality*. Journal of Infection. 2017; p. 1 – 8.
2. Podlekareva D.N., Anne Marie W Efsen, Schultze

A. et al. *Tuberculosis – related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study*. The Lancet. 2016; 3(3): p.120 – 131.

3. Popa V., Ustian A., Haidarlî I. ș.a *Letalitatea prin tuberculoză în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftizio-pneumologie*. Chișinău Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.2011; 4(32): p.44 – 49.

4. Tuberculosis in the WHO European Region. Copenhagen; 2015.

5. WHO The End TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015.

6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva, Switzerland; 2017.

7. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в РФ, часть 2. Смертность от туберкулеза. 2017; 95(7): с.8 – 15.

8. Равильоне М. К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(11): с.7 – 15.

9. Цыбикова Э.Б., О причинах смерти впервые выделенных больных туберкулезом легких. Здоровоохранении Российской Федерации 2013; 1: с.15 – 19.

10. Шилова М.В. Смертность населения и больных туберкулезом от туберкулеза и других причин и факторы, оказывающие влияние на её уровень. Инфекционные болезни. Спецвыпуск. 2015; 1: с.32 – 37.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Агигат Абдул кызы КАДЫРОВА - профессор,  
Ирада Мирсааб кызы АХУНДОВА - доктор философии по медицине  
Севиндж Гасан кызы ТАГИЕВА

Научно-Исследовательский Институт Легочных Заболеваний  
Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики  
*e-mail: dr.kadyrovah@mail.ru*

### Summary. Epidemiological situation in tuberculosis in the Republic of Azerbaijan

The problem of tuberculosis is very relevant for Azerbaijan. In Azerbaijan, which is among the 30 countries with a high burden of MDR tuberculosis, tuberculosis activities are carried out under the leadership of the Tuberculosis Service of the Ministry of Health National in the frame of Tuberculosis Program. The main results achieved in the country were noted. Significantly increased the proportion of tuberculosis patients who can determine the drug susceptibility of the MBT to 70% in 2018. The treatment success rate for patients with MDR TB, who receive appropriate treatment since 2014 is approximately 60%. Since 2009, all patients with tuberculosis are being tested for HIV infection, and now significantly more HIV-infected patients are receiving appropriate treatment. Effective treatment of tuberculosis has been achieved: in 2018, the treatment success rate reached 84% (which is only 1% below the target for the European Region — 85%). The government has taken the necessary steps to implement the availability of essential drugs for the treatment of patients with MDR-tuberculosis.

**Key-words:** tuberculosis, epidemiology, morbidity, mortality

### Резюме.

Туберкулез (ТБ) является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. Туберкулез также занимает первое место во всем мире среди причин смерти от одной инфекции [1]. По информации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (WHO Global TB Report-2018), в 2017 году в мире заболели туберкулезом 10 миллионов человек, 1,6 миллиона человек умерло от туберкулеза (в том числе 0,3 миллиона ВИЧ инфицированных). 2/3 новых случаев туберкулеза приходится на долю 8 стран: Индия (27%), Китай (9%), Индонезия (8%), Филиппины (6%), Пакистан (5%), Нигерия (4%), Бангладеш (4%), ЮАР (3%) [1].

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, смертность

В регионе Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА) также сложились благоприятные условия для распространения туберкулеза: не оптимальная диагностика и лечение, неудовлетворительные показатели приверженности, ограниченный доступ к медицинской помощи в тюрьмах и высокие показатели по ВИЧ-инфекции и употреблению инъекционных наркотиков на фоне слабых систем здравоохранения [4].

Одной из актуальных проблем является лекарственно-устойчивый туберкулез. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) по-прежнему представляет кризис в области общественного здравоохранения [2]. В 2017 году было зарегистрировано 558 000 устойчивых к рифампицину случаев, из них 82% было с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Приблизительно половина (47%) из всех МЛУ случаев туберкулеза приходится на Индию, Китай и Россию [1, 2].

Проблема туберкулеза очень актуальна и для Азербайджана. В Азербайджане, который входит в число 30 стран с высоким бременем МЛУ туберкулеза, противотуберкулезная деятельность осуществляется Противотуберкулёзной Службой под руководством Министерства Здравоохранения в рамках Национальной Программы по борьбе с туберкулёзом. По последним статистическим данным, в стране в последние годы наблюдается тенденция снижения заболеваемости, повышение эффективности лечения, а также снижение контингента больных. Так, в последние годы (2013-2018) наблюдается позитивная динамика в заболеваемости туберкулезом (от 46,9-х до 38,2-х больных на 100000 населения). Отмечается также снижение показателей распространенности туберкулеза (с 91 до 70 больных на 100 000 населения) в течение 2013-2018 годов (*График №1*).

В стране ведется учет числа зарегистрированных в различные годы (2013-2018гг.) больных с



Показатели заболеваемости туберкулезом на 100 000 населения в Азербайджане (2013-2018 гг.)



Показатели распространенности туберкулеза на 100 000 населения в Азербайджане (2013-2018 гг.)

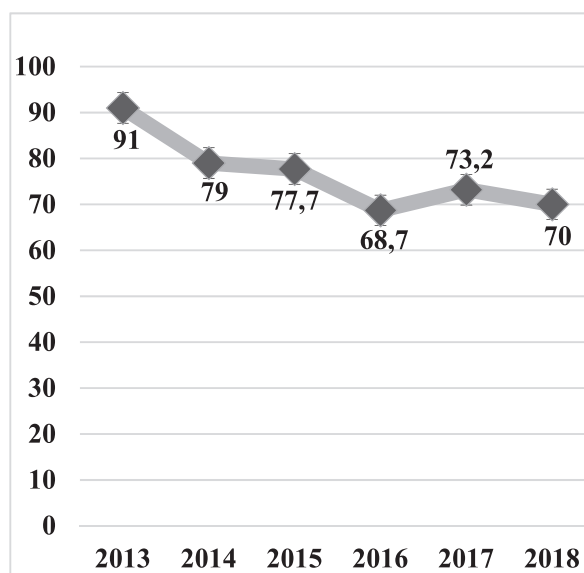


График № 1. Показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза в Азербайджане на 100 000 населения (2013-2018)

первично-выявленным туберкулезом (легочный и внелегочный) и распределение этих больных по полу (2013-2018гг.). Как видно из графика №2, число больных внелегочным туберкулезом в абсолютных цифрах остается примерно на одном уровне: 876 (2013 г.) и 903 (2018 г.), тогда как в процентном отношении отмечается небольшой рост внелегочных форм туберкулеза от общего числа больных с 19% (2013 г.) до 24% (2018 г.). Распределение вновь выявленных больных туберкулезом по полу показывает, что туберкулезом заболевают в основном мужчины. Доля мужчин среди заболевших из года в год составляет приблизительно 2/3 от общего число выявленных больных (График № 2).

Согласно рекомендациям ВОЗ, в целях обеспечения раннего выявления туберкулеза в стране осуществляется расширение лабораторной сети и применение быстрых методов диагностики туберкулеза (GeneXpert MTB/RIF). В результате проведенных мероприятий в 2018 году число обследований увеличилось в несколько раз по сравнению с предыдущими годами. Так например, если количество проведенных GeneXpert тестов в 2012 году составляло 748, то в 2018 году - 22 265.

В соответствии с новым лабораторным алгоритмом, все образцы различных патологических материалов, доставляемые в Референс Лабораторию с целью диагностики, обследуются с использованием быстрых диагностических тестов

(Xpert MTB/RIF). В результате растет число бактериально подтвержденных случаев туберкулеза, своевременно устанавливается лекарственная устойчивость, а это, в свою очередь, создает условия для своевременного и правильного лечения больных. Как результат широкого применения ранних диагностических методов, доля бактериально-подтвержденных случаев среди первично выявленных больных туберкулезом за последние годы повысилась с 53% до 70% в 2018 году. (График №3).

В 2007 году в Азербайджане при поддержке Глобального Фонда началась работа по выявлению и лечению больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МЛУ (МЛУ и ШЛУ). В 2012-2013 годах при поддержке Глобального фонда, совместно со Всемирной Организацией Здравоохранения было проведено первое в Азербайджанской Республике эпидемиологическое исследование по выявлению лекарственной устойчивости среди первичных и повторных больных туберкулезом. По результатам исследования было выявлено: доля больных с МЛУ ТБ среди первичных больных - 13%, среди повторных больных - 28%. За последние 5 лет наблюдается стабилизация в выявлении больных лекарственно-чувствительным туберкулезом. Каждый год в среднем выявляется около 1000 больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Анализируя долю лекарственно-устой-

Число впервые выявленных (легочные и внелегочные формы) больных туберкулезом (2013-2018гг.)



Распределение первичных больных туберкулезом по полу, (2013-2018 гг.)

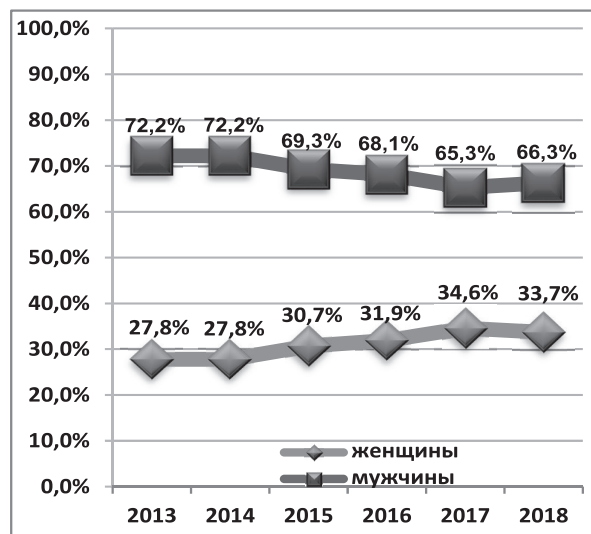


График №2. Число зарегистрированных больных с первично-выявленным туберкулезом (легочный и внелегочный) и распределение этих больных по полу и возрасту (2013-2018)

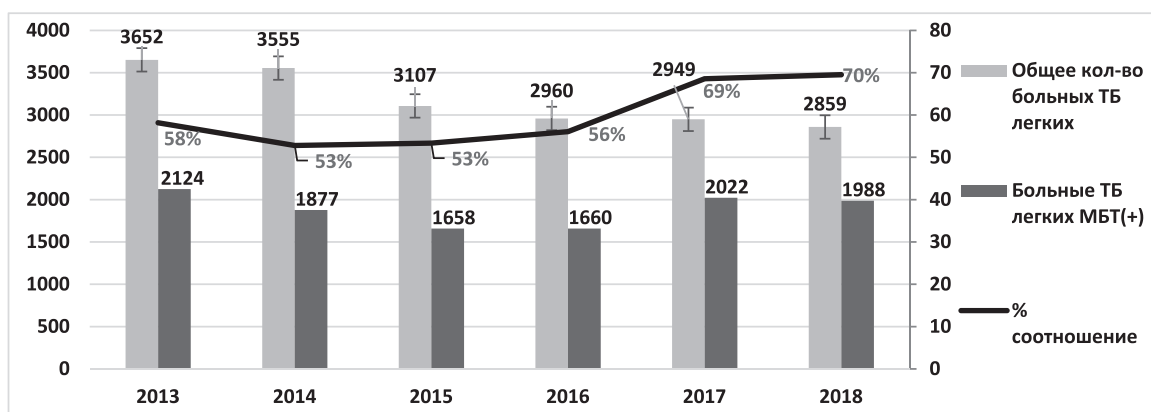


График № 3. Динамика выявления МБТ среди первично-выявленных больных туберкулезом в Азербайджане в 2013-2018 гг.

чивых больных туберкулезом среди первично и повторно выявленных больных за последние 5 лет (2013-2018 гг.), отметим снижение ее в последние 2 года как среди первичных, так среди повторных ТБ больных. В 2018 году среди первично выявленных больных туберкулезом доля больных туберкулезом лекарственно-устойчивыми формами снизилась на 1% и составила 12%, а среди повторных случаев на 2% и составила 26% (График № 4).

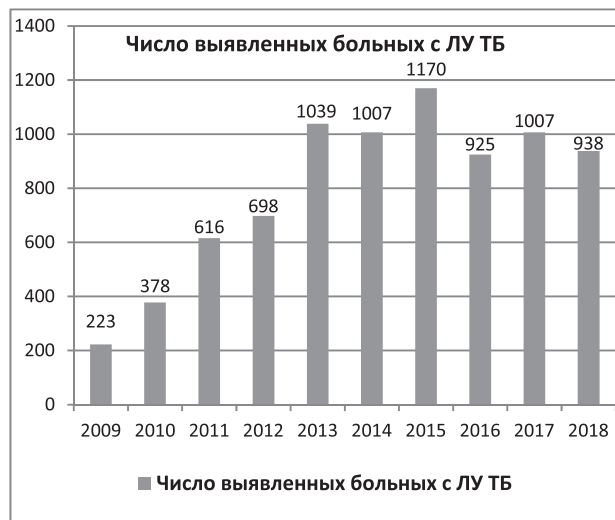
По итогам проведенного в 2012-2013 годах исследования, также была определена доля больных с ШЛУ-ТБ среди выявленных МЛУ-ТБ больных. Эти показатели составили: 13% ШЛУ-ТБ среди первичных МЛУ-ТБ больных и 16% ШЛУ-ТБ среди повторных МЛУ-ТБ больных. Национальная Туберкулезная программа ежегодно отчиты-

вается по распределению МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ среди вновь выявленных больных туберкулезом (График №5).

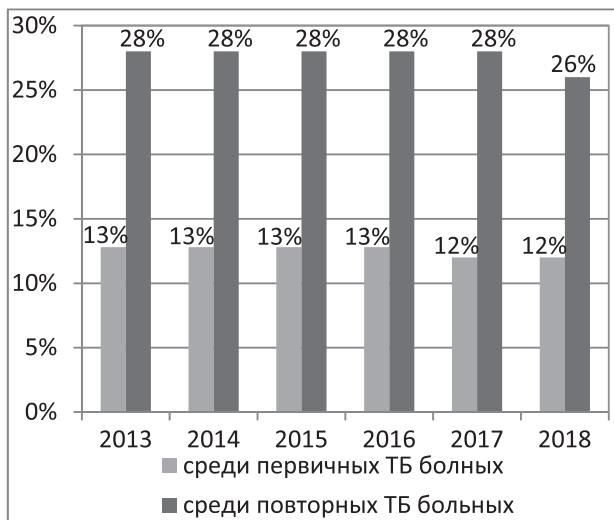
Как видно из графика, как среди первичных, так и среди повторных больных доля ШЛУ-ТБ в 2018 г. снизилась и составила, соответственно, 6% и 9%.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в Европе наблюдаются самые высокие темпы снижения заболеваемости и смертности от ТБ, однако показатели МЛУ-ТБ и сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ продолжают расти. Каждый 8-ой впервые выявленный больной ТБ в Европейском регионе ВОЗ в 2017 г. был ВИЧ-положительный. Это требует улучшение координации между службами по борьбе с ТБ и ВИЧ и оказание интегрированной, ориентированной на

*Выявление лекарственно-устойчивых больных туберкулезом (2009-2018 гг.) (абсолютные числа)*



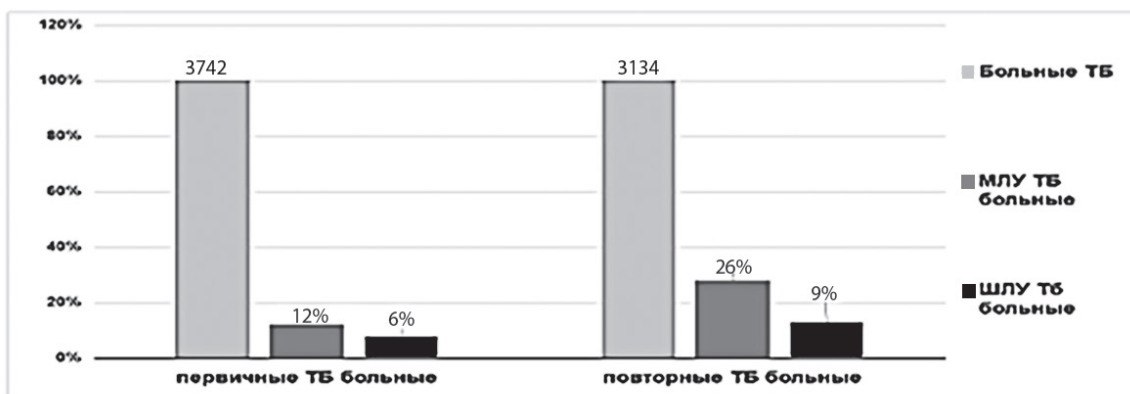
*Доля лекарственно-устойчивых (ЛУ) больных туберкулезом среди первично и повторно выявленных больных (2013-2018 гг.)*



*График № 4. Выявление лекарственно-устойчивого туберкулеза и доля ЛУ-ТБ среди первично и повторно выявленных больных*

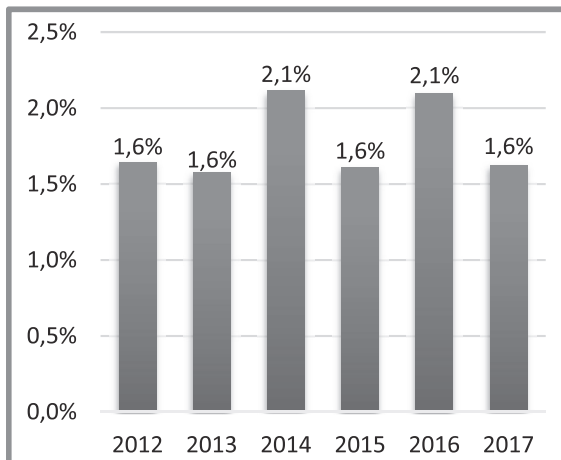
человека помощи. Это направление работы является одним из приоритетных в работе Национальной Туберкулезной программы Azerbaijan, в связи с чем высокое значение придается быстрой диагностике и лечению сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, в том числе, проведению скрининга и лечению латентного и активного ТБ для людей, живущих с ВИЧ, и предоставлению профилактического лечения по показаниям. Министерством Здравоохранения Azerbaijan был издан приказ, согласно которому все больные туберкулезом проверяются на ВИЧ инфекцию, и, соответственно, все ВИЧ-инфицированные в обязательном порядке обследуются на наличие активного ТБ и латентной туберкулезной инфекции. Также обеспечена доступность ранней и контролируемой

АРТ и профилактического лечения котримоксазолом для всех больных ТБ/ВИЧ. На графике №6 представлена динамика основных эпидемиологических показателей по ТБ/ВИЧ в Azerbaijan за последние годы. Процент ВИЧ-позитивных среди ТБ больных в течение 2012-2017 годов остается стабильным и составляет 1,6%-2,1% среди всех выявленных ТБ больных. Показатель выявления ТБ среди ВИЧ (+) пациентов снизился с 15,9% в 2012 году до 11,8% в 2017 году. Отмечается положительная динамика привлечения больных ТБ/ВИЧ к АРВ-терапии: показатель повысился с 60% в 2013 году до 85% в 2018 году. Почти в 5 раз увеличилось число ВИЧ-позитивных больных, получивших профилактику изониазидом: с 296 в 2014 г. до 1100 в 2018 г.

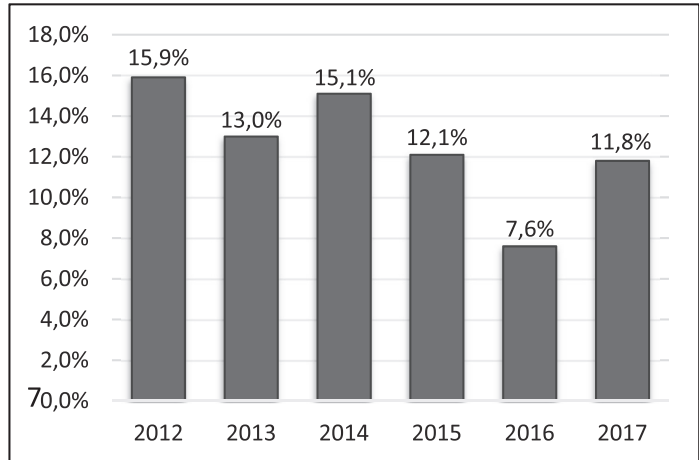


*График № 5. Доля МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ среди выявленных в 2018 году больных туберкулезом.*

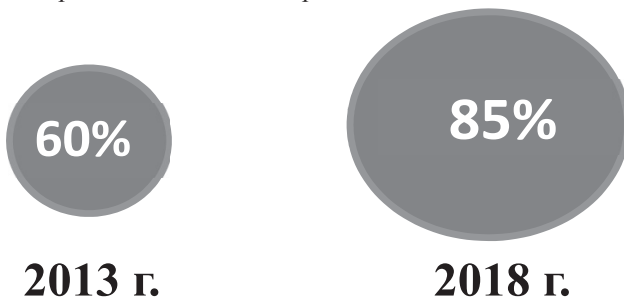
Процент ВИЧ (+) среди ТБ больных



Выявление ТБ среди ВИЧ (+) пациентов



Привлечение к ARV-терапии ТБ/ВИЧ больных



Профилактика изониазидом ВИЧ(+) пациентов

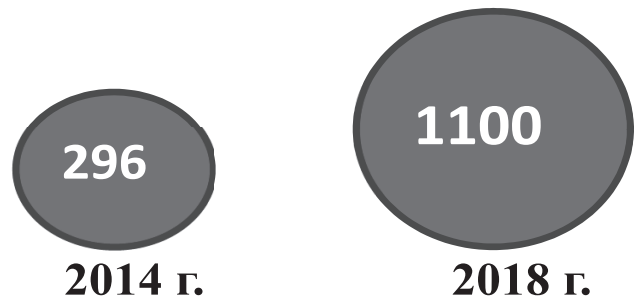


График №6. Эпидемиологические показатели по ТБ/ВИЧ инфекции.

Лечение больных туберкулезом проводится в рамках Национальной Туберкулезной программы и финансируется как государством (лекарственно-чувствительный и МЛУ-ТБ), так и Глобальным Фондом (ШЛУ-ТБ). Медицинские работники туберкулезной службы и первичного медицинского звена под контролем Национальной противотуберкулезной программы в соответствии с клиническими протоколами ВОЗ и страны подключают больных туберкулезом к соответствующей терапии и ежемесячно проводят мониторинг их лечения. Эффективность лечения первичных лекарственно-чувствительных больных туберкулезом за последние 5 лет остается на уровне 83-84%, а повторных больных на уровне 72%-74%. Результаты успешного лечения больных МЛУ туберкулезом повысились с 55% в 2013 г. до 60% в 2018 г. (График № 7)

В 2016-2017 гг. в рамках нового Проекта Глобального фонда было запланировано привлечение к лечению больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) новыми и перепрофилированными противотуберкулезных препаратов. В рамках этого проекта было запланировано подключение к лечению около 600 ШЛУ больных, первые из которых были взяты на лечение в июне 2017 года. Отбор к лечению и

назначение противотуберкулезной терапии осуществляются Республиканским медицинским консилиумом по ведению больных с ЛУ-ТБ. В период 06.06.2017-05.07.2019 на медицинский консилиум было представлено 503 больных, из которых начали лечение 480 больных. По имеющимся предварительным результатам, 33 больных умерло, 54 – нарушили режим лечения и были отстранены от терапии, 4- переехали в другие страны и там продолжили свое лечение, у 5 больных была констатирована неудача лечения. В настоящее время 359 ШЛУ-ТБ больных получают лечение, из которых 40 больных лечатся в стационаре (специализированная противотуберкулезная больница №9, город Баку), а 319 больных с ШЛУ туберкулезом продолжают лечение под непосредственным наблюдением (DOT) в амбулаторных условиях. Следует отметить, что 153 ШЛУ ТБ больных начали и продолжают лечение амбулаторно.

Медицинский консилиум начал подводить итоги лечения больных, закончивших по срокам свое лечение. В данной статье представлены результаты лечения больных, подключенных к терапии в июне 2017 года и закончивших лечение в июне 2019 г. Таких больных было 24, из которых 13 излечились от ШЛУ-ТБ. Из остальных 11-ти

Показатели эффективности лечения лекарственно-чувствительных ТБ больных (2013-2018 гг.)



Показатели эффективности лечения МЛУ ТБ больных (2013-2018 гг.)

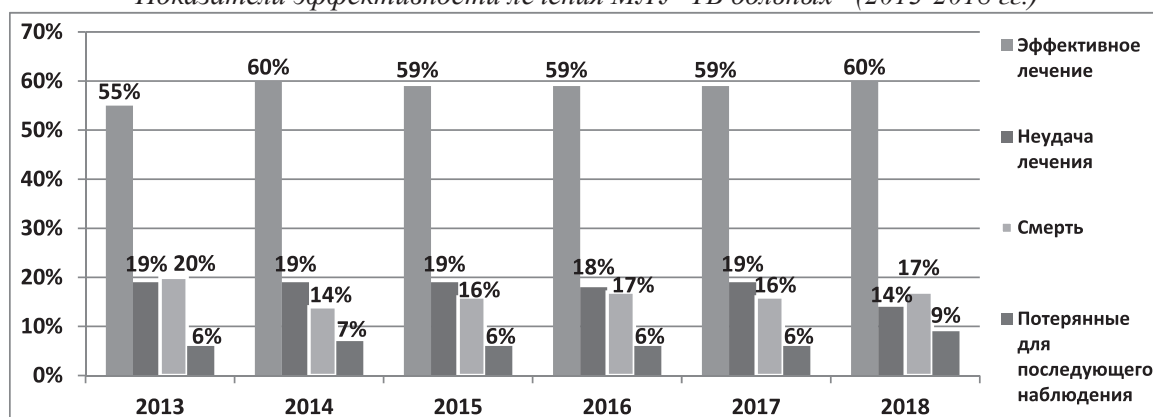


График № 7. Показатели эффективности лечения лекарственно-чувствительных и МЛУ больных туберкулезом (2013-2018 гг.)

больных: трое умерли, шестеро нарушили режим, у двоих отмечена неудача лечения.

В рамках подготовки к встрече на высоком уровне (26 сентября 2018 года, г. Нью Йорк, США) в рамках Генеральной Ассамблеи ООН в связи с ликвидацией туберкулеза со стороны ВОЗ была подготовлена справка об Азербайджанской Республике, где были отмечены основные результаты борьбы с туберкулезом, достигнутые в стране. Некоторые из них отмечены ниже:

- Значительно увеличилась доля больных туберкулезом, имеющих возможность определения лекарственной чувствительности выделяемой МБТ (с 18,8% в 2010 году до 70% в 2018 году).
- Достигнуто эффективное лечение туберкулеза: в 2018 году показатель успешного лечения больных туберкулезом лекарственно-чувствительными формами достиг 84% (что всего на 1% ниже целевого показателя Европейского региона - 85%).

- Показатель успешности лечения больных туберкулезом с МЛУ, получающих соответствующее лечение с 2014 года, приблизительно составляет 60%.
- С 2009 года все больные туберкулезом проверяются на ВИЧ инфекцию, и в настоящее время значительно больше ВИЧ-инфицированных больных получают соответствующее противотуберкулезное лечение.
- Применение на уровне страны электронного регистра улучшает проведение контроля за туберкулезными больными.
- Государство осуществляет необходимые шаги по реализации доступности основных препаратов для лечения больных с МЛУ туберкулезом.

В этой справке было отмечено, что за последние 10 лет в Азербайджане снизилась заболеваемость туберкулезом и среднегодовой темп снижения составил 5,3%. За этот период снизился также в 2 раза показатель смертности от туберкулеза.

Однако для достижения показателя целей стратегии «Ликвидировать туберкулез» (снижение заболеваемости не больше 10 случаев на 100 000 населения к 2035 году) текущие темпы снижения недостаточны и необходимо их ускорять.

#### Литература

1. World Health Organization, „WHO Global Tuberculosis Report 2018”, Geneva, Switzerland, 2018
2. World Health Organization, “MDR-TB Factsheets 2018” [www.who.int](http://www.who.int)
3. World Health Organization, „Treatment of drug resistance TB 2018” <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/en/>
4. „Tuberculosis Fact sheet N°104”. WHO. October 2015. Archived from the original on 23 August 2012. Retrieved 11 February 2016
5. World Health Organisation, „WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance”, Geneva, Switzerland, 2001

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И СИТУАЦИЯ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Марина САФАРЯН, докт. мед. наук, профессор,  
Агавни ГЕВОРКЯН, канд. мед. наук, доцент,  
Гаянэ МИНАСЯН, канд. мед. наук, доцент,

Ереванский государственный медицинский  
университет им. М. Гераци

#### Резюме

Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Армении за 8 лет выявил, что имеет место снижение заболеваемости на 44, 3 %. Смертность невысокая от 2,3 до 1,3 на 100 000 населения. Отмечено некоторое увеличение доли умерших в течение первого года регистрации. Наблюдается увеличение туберкулеза среди психических больных, возраст которых колеблется от 39 до 50 лет. Основным методом выявления легочных форм туберкулеза у больных с психическими заболеваниями является флюорографическое обследование. Эффективность лечения этой категории больных по абациллированию мокроты составляет 100%, по закрытию полостей распада – 65%.

**Ключевые слова:** психические заболевания, туберкулез, эффективность лечения

#### Summary. Epidemiology of Tuberculosis and the situation among patients with mental illness.

The analysis of epidemiological rates during the last 8 years revealed 44, 3% reduction in tuberculosis incidence. Low mortality rate from 2,3 to 1, 3 per 100,000 populations. There was a slight increase in the proportion of deaths during the first year of registration. There is an increase in TB among mental illnesses co-morbidity between 39-50 years. The basic method of revealing tuberculosis in patients with mental illness is a fluorography examination. The efficiency of treatment of this category for the patients according conversion of sputum – 100%, closing of cavitations – 65%.

**Key words:** mental illness, tuberculosis, treatment effectiveness

По оценке ВОЗ в 2017г. во всем мире 10 млн. человек заболело туберкулезом и 1,6 млн человек умерли от этой болезни. В глобальном масштабе заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2% в год. Для достижения контрольных показателей на 2020 г., предусмотренных стратегий по ликвидации туберкулеза, эти темпы снижения необходимо ускорить до 4-5% в год. По оценкам ВОЗ, за период с 2000г. по 2017 г. благодаря диагностике и лечению туберкулеза было спасено 54 млн. человеческих жизней. Одна из задач в области здравоохранения в рамках Целей в области

устойчивого развития туберкулеза заключается в том, чтобы к 2030 г. покончить с эпидемией туберкулеза [1, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12]. Особое внимание уделяется заболеваемости туберкулеза среди лиц с сопутствующими заболеваниями, усугубляющими течение основного заболевания, в частности среди лиц с психическими заболеваниями, имеющими социальную дезадаптацию.

Целью настоящего исследования являлось изучение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Армении за последние 8 лет и отражение ситуации на клинико-эпидемиологических пока-

зателях у больных с психическими заболеваниями.

**Материалы и методы.** В основу настоящего аналитического обзора легли данные модифицированных, годовых отчетов противотуберкулезных учреждений Республики Армения (форма №33, 61Б) за 2011-2018 гг. Правительством принято ряд нормативных документов, регулирующих планирование и проведение противотуберкулезных мероприятий, внедрены новые противотуберкулезные препараты (бедаквилин, именепем и т.д.), диагностическое оборудование. В работе использованы архивный, рентгенологический, лабораторный, аналитический, интервьюированный методы экспертных оценок больных с психическими нарушениями.

Всего было обследовано 62 больных с психическими нарушениями.

Для статистической обработки полученных данных использован двусторонний вариант критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** На рис.1 представлена динамика показателя регистрируемой заболеваемости туберкулеза на 100 тыс. населения за последние 8 лет.

Кроме гражданского населения, в числе заболевших учтены также больные, выявленные в системе Минюста Республики Армения. Как вид-

но из данного рисунка за изучаемый период регистрируемая заболеваемость всех форм снизилась на 44,3% и в 2018 г. составила 20,9%. Снижение данного показателя связано с улучшением работ по профилактике, раннему выявлению и лечению больных. Были внедрены цифровые флюорографы, двух-четырёх модульные Genexpert приборы в лабораториях, закуплены новые противотуберкулезные препараты, улучшена программа социальной помощи больным туберкулезом.

Заболеваемость бактериальными формами легочного туберкулеза значительно снизилась с 10,1 до 6,8 (рис.1).

Доля бактериовыделителей среди всех выявленных больных органов дыхания снизилась с 36,2 до 32,7%.

Смертность от туберкулеза является одним из основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. При этом важное значение придается анализу структуры смертности: умершие в течение года болезни. На рис.1 представлена динамика показателя смертности, которая составила в 2018 г. – 1,3. Доля умерших в течение года после регистрации возросла в 1,5 раза, что можно объяснить ростом заболеваемости туберкулеза в сочетании с сопутствующими заболеваниями, в частности с ВИЧ-инфекцией. Доля таких больных среди умерших в 2018 г. составила 40%.

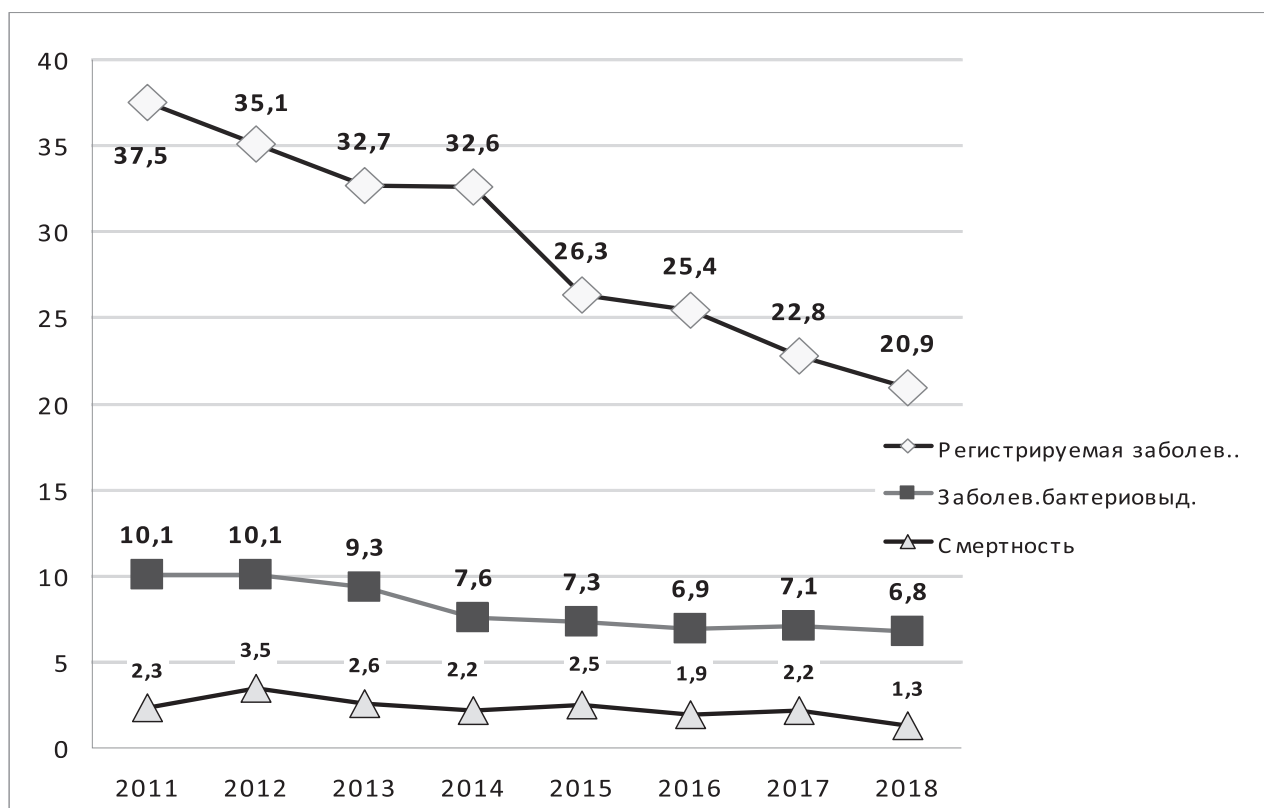


Рис.1. Регистрируемая заболеваемость и смертность туберкулеза на 100 тыс. населения по годам

Отмечено постепенное снижение показателя детской заболеваемости с 8,8 до 4,9 на 100 тыс. детского населения, в среднем в 2 раза (рис.2). Доля детей среди всех случаев заболевания туберкулезом составляет 7,6-7,8% (рис.2). Определенное значение в динамике показателя заболеваемости имеет снижение детского населения в связи с миграционными процессами и уменьшением рождаемости. На рис. 3 представлена заболеваемость внелегочными формами туберкулеза, из чего вытекает, что заболеваемость находится на низких цифрах. Это объясняется недостаточным выявлением этих форм туберкулеза из-за трудностей диагностики и недостаточной настороженности специалистов различного профиля в отношении туберкулеза. Подобные явления имеют место в РФ и в других странах СНГ [1].

На фоне улучшения эпидемиологической ситуации показатели по туберкулезу среди психических больных вызывают озабоченность [2, 3, 4, 5].

У почти всех 62 больных с психическими заболеваниями туберкулез легких выявлен при периодическом флюорографическом обследовании в Центрах психиатрии. Результаты анализа показателей по туберкулезу среди психиатрического контингента показали, что чаще болеют мужчины в возрасте от 30 до 50 лет. В возрасте до 20 лет больные с сочетанием этих двух патологий встречались крайне редко.

Почти все пациенты не работали, являлись инвалидами по психическому заболеванию. Наличие инвалидности обеспечивает социальную защищенность больных, поскольку пенсионное пособие по инвалидности является единственным источником для существования. Состояли в браке 42% больных. Из психических заболеваний туберкулез легких чаще возникал у больных с частыми обострениями, истеро-агрессивными тенденциями, депрессивным аффектом, галлюцинозно-бредовой симптоматикой.

Обслуживание больных с коморбидной патологией осуществляется бригадой специалистов: врач-психиатр, врач-фтизиатр, усилия которых направлены на купирование психиатрической и соматической симптоматики, а также на проведение психосоциальной реабилитации с целью достижения удовлетворительной интеграции психически больного в общество после выписки из стационара.

У большинства больных были обнаружены выраженные и умеренные (72,1%) отклонения в клинической структуре: наличие кашля у 50%, повышение температуры до субфебрильных цифр у 80%, слабость у 72%, потливость у 65% больных.

Заболеваемость туберкулеза легких среди психических больных в 3 раза выше заболеваемости постоянного населения и колеблется в пределах

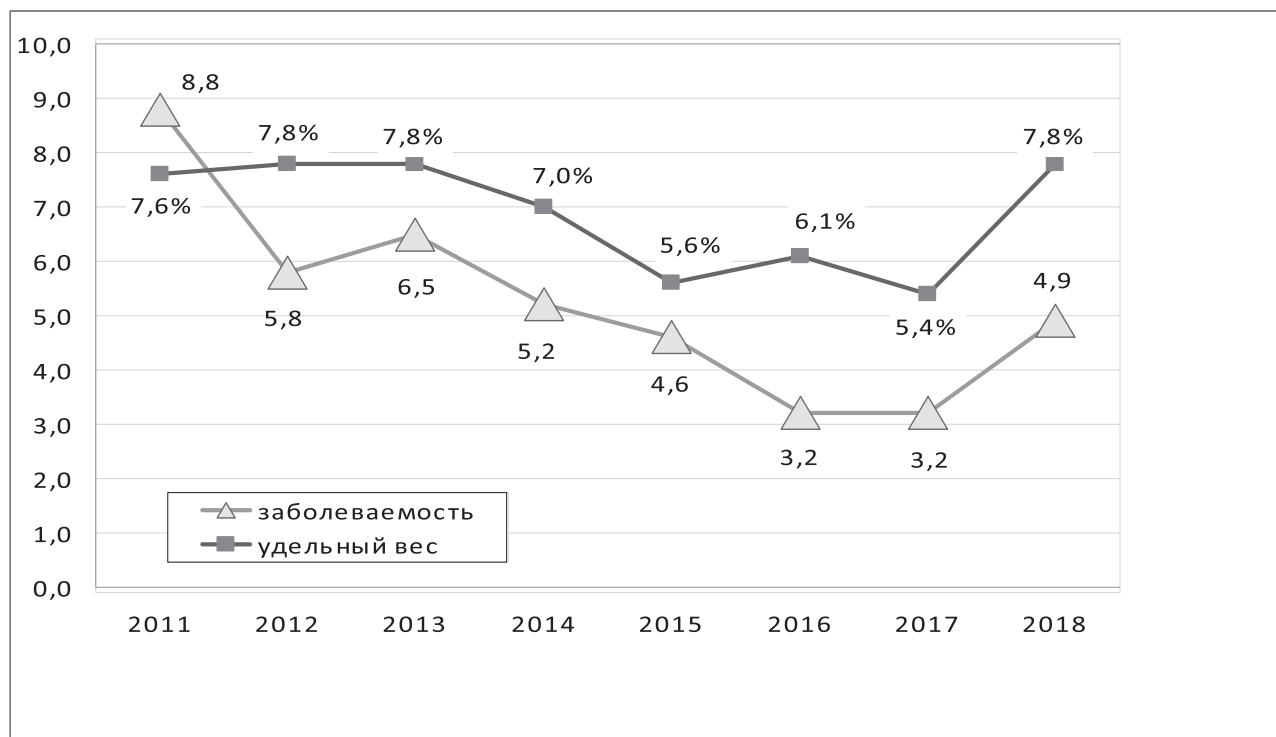


Рис.2. Заболеваемость туберкулеза детей на 100 тыс. детского населения по годам и удельный вес среди всех пациентов.



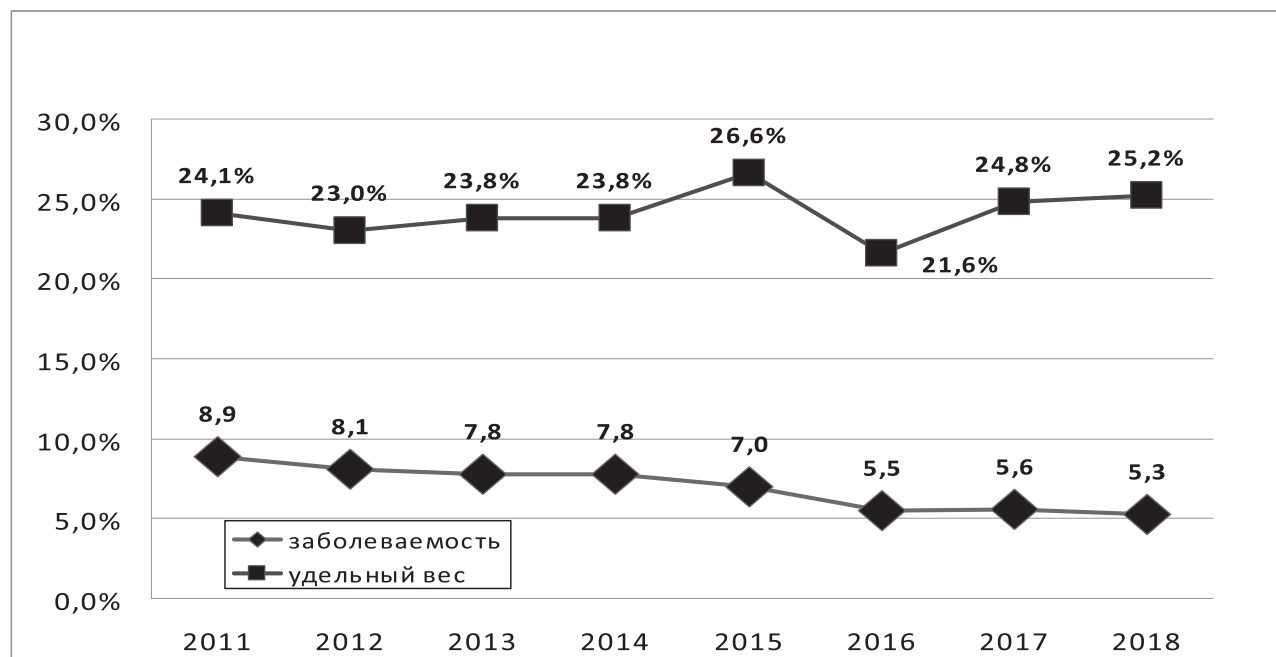


Рис.3. Заболеваемость внелегочными формами туберкулеза по годам и доля больных среди всех выявленных больных туберкулезом.

56-110 на 100 тыс. больных. Показатель этот был наиболее высок у пациентов из психоневрологических интернатов, находящихся на длительном лечении в условиях психиатрического стационара, когда возникновение туберкулеза легких у больного приводит к групповым вспышкам туберкулезной инфекции. Этим объясняется нестабильность показателя смертности от туберкулеза легких психически больных, который закономерно повышается при увеличении показателя заболеваемости.

В гемограмме у 70% больных наблюдались умеренные или выраженные отклонения от нормы. Проба Манту у 67% была положительной. В клинической структуре преобладали инфильтративные и очаговые формы заболевания 72%. Почти у всех больных на рентгенограмме органов грудной клетки определялись участки распада легочной ткани. Микобактерии туберкулеза были выявлены в 51% случаев. Вышеуказанное свидетельствует о несвоевременном выявлении заболевания. Присоединение туберкулеза легких к психическим заболеваниям увеличивает объем применяемых лекарственных средств. Ригидность психических процессов, отсутствие адекватного восприятия болезни, отрицание самого факта наличия туберкулеза легких формирует у психически больных негативное отношение к окружающим. У части больных усиливаются паранойяльные тенденции, они начинают высказывать бред о лечении.

Побочные действия противотуберкулезной терапии, диагностируемые у четверти обследуемых больных, носили преимущественно токсический, токсико-аллергический и аллергический характер (токсический гепатит, диспептические расстройства, нарушение зрения, нейропатия). Усиление эпилептических припадков и обострение психосоматической симптоматики наблюдалось в 2% случаев. У психически больных необходимо наблюдать за совместимостью противотуберкулезных и психотерпевтических препаратов, а также за функцией печени. Всем психически больным показано применение патогенетической терапии, целью которой является повышение реактивности организма, стимуляция процессов заживления, предупреждение и устранение побочного действия противотуберкулезных препаратов.

В результате лечения краткосрочными курсами химиотерапии в 100% наблюдалось полное абациллирование мокроты, у 89% отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений. Закрытие полостей распада наблюдалось в 65% случаев.

Побочные реакции на противотуберкулезную терапию отмечено в трех случаях. Несмотря на наличие клинических признаков, характерных для туберкулеза, у всех больных с психическими заболеваниями туберкулез был выявлен несвоеременно, лишь после проведения периодических флюорографических обследований. Из-за этого возрастает частота выявления туберкулеза со зна-

чительной распространенностью и множественными деструкциями в легких. Эффективность лечения туберкулеза не снижается у пациентов с психическими расстройствами при лечении в специализированном стационаре.

**Выводы.** Анализ эпидемической ситуации и эффективности противотуберкулезных мероприятий в Армении за последние 8 лет показал, что произошло снижение заболеваемости с 37,5 до 20,9 на 100 тыс. населения. Смертность невысокая и колеблется в пределах 2,3-1,3 на 100 тыс. Отмечено некоторое увеличение доли умерших в течение первого года регистрации болезни. Наблюдается увеличение туберкулеза среди психических больных в возрасте 39-50 лет. Основным методом выявления легочных форм туберкулеза у больных с психическим заболеванием является крупнокадровое флюорографическое обследование органов грудной клетки. Эффективность лечения по абацелированию мокроты составляет 100%, закрытие полостей распада наблюдалось в 65% случаев.

#### Литература

1. Васильев И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование интерпретация // Туберкулез и болезни легких – 2017. – туберкулез 95, N 5. – С. 7-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16>.
2. Зубова Е.Ю. Туберкулез легких в психиатрических стационарах. ISSN 1810-0198 Вестник ТГУ, туберкулез 17, вып 1, 2012, С. 257-262.
3. Марио К. Равилоне, А.А.Коробицын. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия. ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. Tuberculosis and Lung Diseases Vol. 94, N 11, 2016.
4. Мишин В.Ю., Лосев Л.В., Цыганков Б.Д., Шевчук Е.Ю. Течение и эффективность лечения больных туберкулезом легких, страдающих шизофренией. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008, N6, С. 6-10.
5. Шаманова Н.В. Туберкулез легких у больных шизофренией. Иркутская областная психиатрическая больница N 2. БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН, 2011, N 2 (78).
6. The Global Fund. <http://www.theglobalfund.org/en/tuberculosis/>
7. Global Tuberculosis Report 2017. WHO/H T M/T B/2016.13, Geneva: World Health Organization, 2017. – P.250.
8. M.Raviglione. Ending TB – Global situation and a new strategy in the SDG era. Presentation at the 7<sup>th</sup> Conference of the Union European Region, 2016.
9. Shu-Chen Kuo, Yung –Tai Chen, Szu-yuan Li, Yi-Tzu Lee, Albert C Yang, Te-Li Chen and others “Incidence and outcome of newly-diagnosed tuberculosis in schizophrenics: a 12-year, nationwide, retrospective longitudinal study“ BMC infectious diseases 2013, 29 July.
10. UNAIDS Fact sheet, 2016 <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
11. Uplekar M. Public-private mix for tuberculosis care and prevention. What progress? What prospects? // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – Vol. 20, N 11. – P. 1424-1429.
12. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO/HTM/TB/2012.1. Geneva: World Health Organization; 2012.

## TUBERCULOZA ȘI DIABETUL ZAHARAT: RISCUL COMBINĂRII A DOUĂ EPIDEMII

Lilia TODORIKO, DM, profesor universitar,  
Ihor SEMIANIV, PhD, MD

Departamentul de Ftiziologie și Pneumologie,  
Universitatea Bucoviniană de Stat de Medicină, Cernăuți, Ucraina

### Rezumat

*Actualitate.* Numeroase studii arată că diabetul zaharat necontrolat poate duce la multe complicații, inclusiv la boli vasculare, polineuropatie și la creșterea sensibilității la infecții. S-a demonstrat că diabetul zaharat (DZ) poate duce la creșterea susceptibilității tuberculozei (TB), conform mecanismelor care sunt direct legate de hiperglicemie și insulinație celulară, precum și conform efectelor indirecte asupra funcției macrofagelor și limfocitelor, ceea ce reduce rezistența organismului.

*Scopul studiului.* Determinarea frecvenței și a eficacității tratamentului bolii comorbide tuberculoză și diabet zaharat (TBC/DZ).

*Metode de cercetare.* A fost efectuată o analiză retrospectivă a 1687 de fișe de observație clinică a pacienților (2015-2018) (f. №003 / o), care sunt înscrise în registrul bazei clinice a Dispensarului Regional de TBC din Cernăuți.

*Rezultate.* După efectuarea unui studiu retrospectiv, am constatat că polimorfismul TB / DZ apare în 6,6% din cazuri.

*Concluzii.* Conform rezultatelor studiului nostru, prevalența comorbidității TB / DZ este de 6,7% din eșantionul general. La 16,9% din cazurile de tuberculoză diagnosticată cu poli- și comorbiditate este înregistrat DZ. Comorbiditatea TB / DZ este predominantă la bărbați (79,9%), la vârsta de 45-70 de ani și se caracterizează prin mai mult de jumătate din cazuri cu formă clinică diseminată (58%).

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat, tuberculoză, epidemiologie, comorbiditate.

### Summary. Diabetes mellitus and tuberculosis: the risk of combination of two epidemics

*Actuality.* Many studies show, that uncontrolled diabetes can lead to many complications, including vascular disease, polyneuropathy and increased sensitivity to infection. It is shown, that diabetes mellitus (DM) increases susceptibility to tuberculosis (TB) according to mechanisms, which are directly related to hyperglycemia and cellular metabolism of insulin, and indirect impact on the function of macrophages and lymphocytes, which reduces the body's resistance.

*The aim of the study.* Determination of the incidence and efficacy of treatment of comorbidity tuberculosis and diabetes mellitus (TB/DM).

*Research methods.* A retrospective analysis of 1687 clinical monitoring cards of patients (2015-2018) (No. 003/o), which is entered into the electronic register of the clinical database of the regional anti-tuberculosis dispensary in Chernivtsi.

*Results.* After the retrospective study, we found that polymorphisms TV / DD occurs in 6.6% of cases.

*Conclusions.* According to the results of our study, the prevalence of concomitant TB / CD disease is 6.7% of the total sample. In 16.9% of cases, tuberculosis with a verified diagnosis of comorbidity is recorded by the diabetes mellitus. The comorbidity of TB/DM is predominant in male subjects (79.9%), aged 45-70, characterized by more than half of the cases with disseminated clinical form (58%).

**Key-words:** diabetes mellitus, tuberculosis, epidemiology, comorbidity.

### Резюме. Сахарный диабет и туберкулез: Риск сочетания двух эпидемий

*Актуальность.* Многие исследования показывают, что неконтролируемый диабет может привести ко многим осложнениям, включая сосудистые заболевания, полиневропатию и повышенную чувствительность к инфекции. Показано, что сахарный диабет (СД) повышает восприимчивость к туберкулезу (ТБ) по механизмам, которые напрямую связаны с гипергликемией и клеточным метаболизмом инсулина, а также косвенно влияют на функцию макрофагов и лимфоцитов, что снижает сопротивляемость организма.

*Цель исследования.* Определение частоты и эффективности лечения сопутствующих заболеваний туберкулезом и сахарным диабетом (ТБ / СД).

*Методы исследования.* Проведен ретроспективный анализ 1687 карт клинического мониторинга пациентов (2015-2018) (№ 003 / o), который внесен в электронный реестр клинической базы данных областного противотуберкулезного диспансера в г. Черновцы.

*Результаты.* После ретроспективного исследования мы обнаружили, что полиморфизм TV / DD встречается в 6,6% случаев.

*Выводы.* Согласно результатам нашего исследования, распространенность сопутствующих заболеваний туберкулезом / CD составляет 6,7% от общей выборки. В 16,9% случаев туберкулез с подтвержденным диагнозом сопутствующей патологии регистрируется сахарный диабет. Коморбидность ТБ / CD преобладает у мужчин (79,9%) в возрасте 45–70 лет, доминирует диссеминированная клиническая форма (58%).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, туберкулез, эпидемиология, сопутствующая патология.

**Actualitate.** Tuberculoza (TB), ca boală socială, este oglinda bunăstării socio-economice a țării, reflectând nivelul de educație și bunăstare a populației. În țările în care există crize socio-economice, un nivel scăzut de trai și de educație, acolo înflorește TB [1, 2, 3]. De aceea, guvernele țărilor foarte dezvoltate consideră că lupta împotriva tuberculozei este un domeniu prioritar al politicilor lor și finanțează măsuri anti-TB la nivelul necesar [4].

Conform previziunilor OMS, până în anul 2035 aproape 592 de milioane de persoane vor avea diabet. Având în vedere acest lucru, conform datelor estimate, în fiecare an în lume, 11 milioane de oameni suferă de TBC, boala dublă de TBC/DZ amenință să se transforme într-o problemă globală a sănătății publice [5].

Numeroase studii arată că diabetul zaharat necontrolat poate duce la multe complicații, inclusiv la boli vasculare, polineuropatie și la creșterea sensibilității

la infecții. S-a demonstrat că diabetul zaharat (DZ) poate duce la creșterea susceptibilității tuberculozei (TB), conform mecanismelor care sunt direct legate de hiperglicemie și insulinație celulară, precum și conform efectelor indirecte asupra funcției macrofagelor și limfocitelor, ceea ce reduce rezistența organismului [6].

În ciuda faptului, că TB poate provoca intoleranță la glucoză și posibilitatea de a dezvolta diabetul zaharat, medicamentele care se utilizează pentru tratamentul infecției TBC pot înrăutăți, de asemenea, controlul glicemic la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză. Ar trebui să fie luată în considerare totalitatea efectelor toxice în tratamentul patologiei combinate TB/DZ, cum ar fi, de exemplu, neuropatia periferică, cauzată de tratamentul cu izoniazidă. În plus, tratamentul cu rifampicină poate provoca hiperglicemia, direct sau indirect, prin interacțiuni cu medicamentele antidiabetice orale, deoarece rifampicina este un

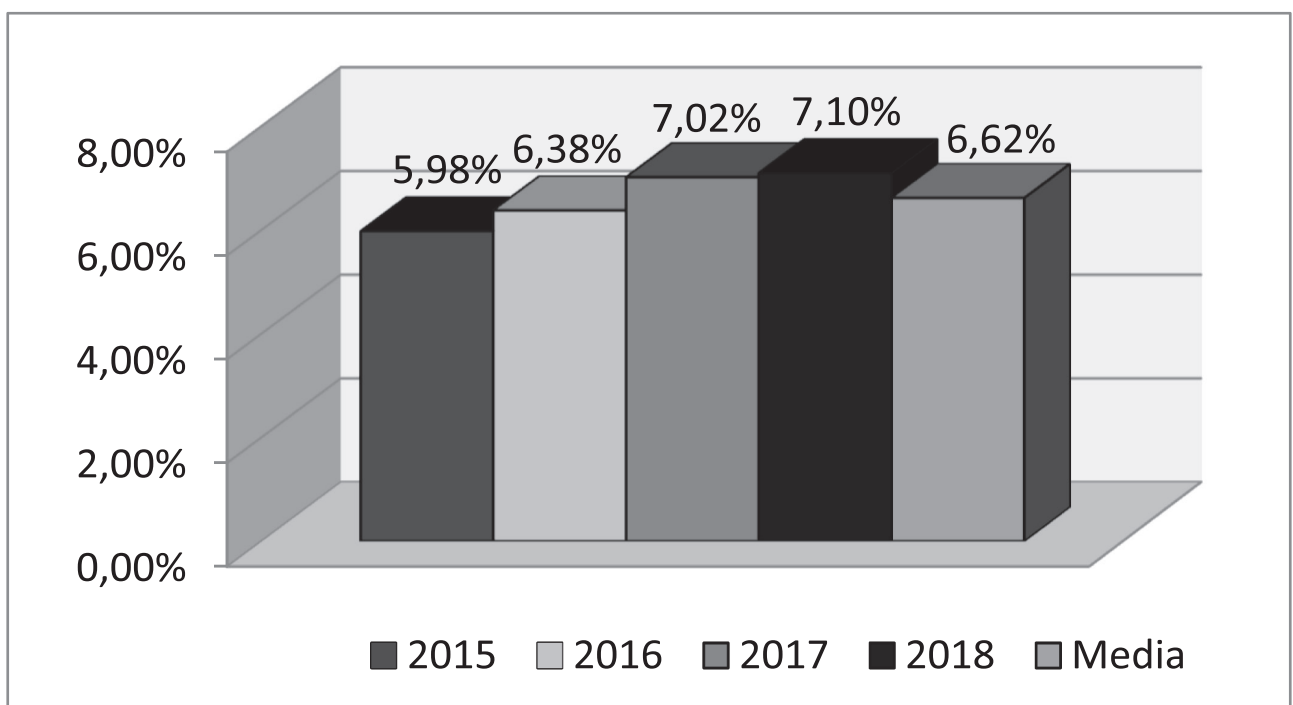


Diagrama 1. Frecvența detectării patologiei comorbide TB / DZ în regiunea Cernăuți

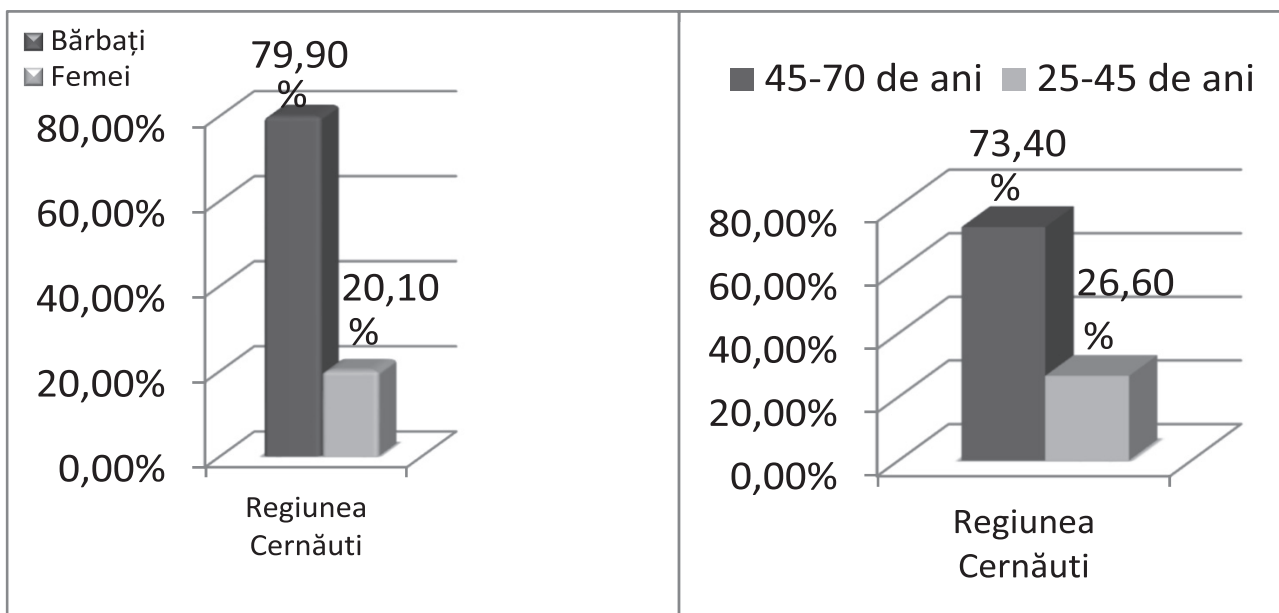


Diagrama 2. Distribuția pe gen și distribuția pe vârste

inductor puternic al multor enzime metabolice, inclusiv al sistemului enzimatic al citocromului P450 [7].

**Scopul studiului.** Determinarea frecvenței și a eficacității tratamentului bolii comorbide tuberculoză și diabet (TBC/DZ).

**Metode de cercetare.** A fost efectuată o analiză retrospectivă a 1687 fișe de observație clinică a pacienților (2015-2018) (f. Nr.003 / o), care sunt înscrise în registrul bazei clinice a Dispensarului Regional de

TBC din Cernăuți. Procesarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin analiza tabelor de contingență, utilizând pachetul software Statistic Software Basis Academic 13 pentru Windows (License Number: 139-956-866).

**Rezultate.** În ultimele decenii, TBC devine tot mai frecvent o problemă în țările cu nivel redus de trai, în special în țările care suferă din cauza epidemiei de HIV, în timp ce diabetul apare pe măsura crește-

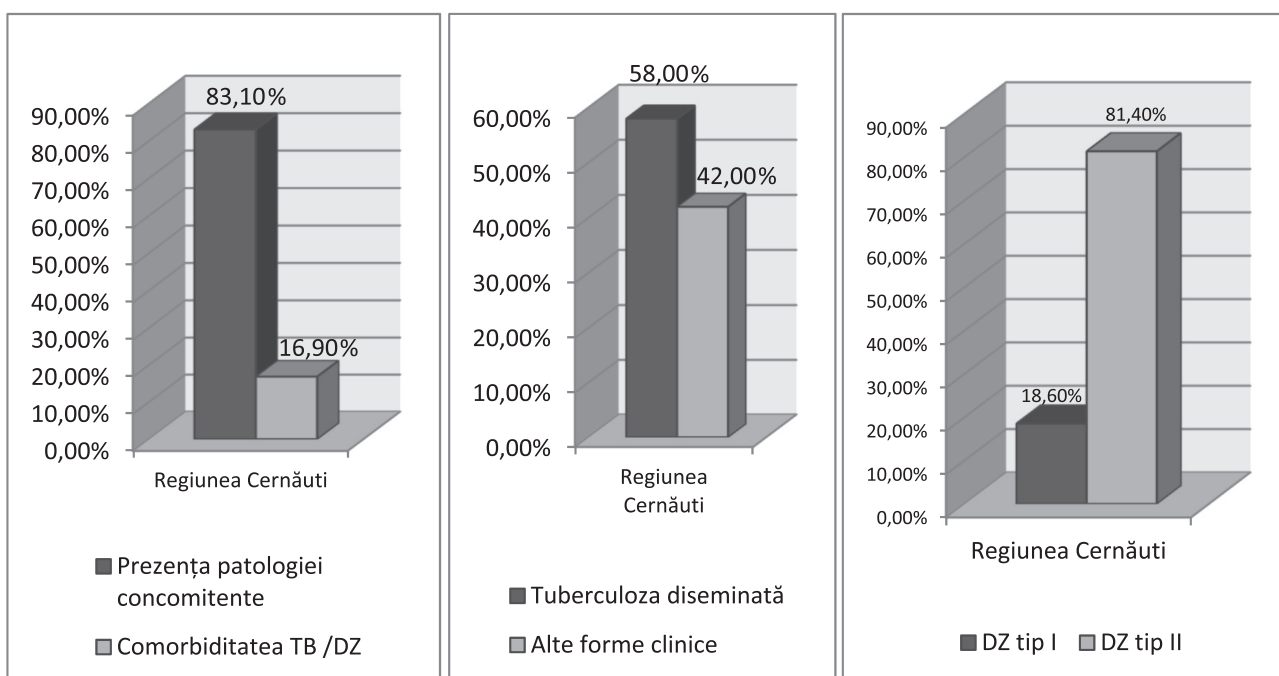


Diagrama 3. Prezența patologiei concomitente a altor organe și sisteme, prevalența procesului de tuberculoză și tipul de DZ

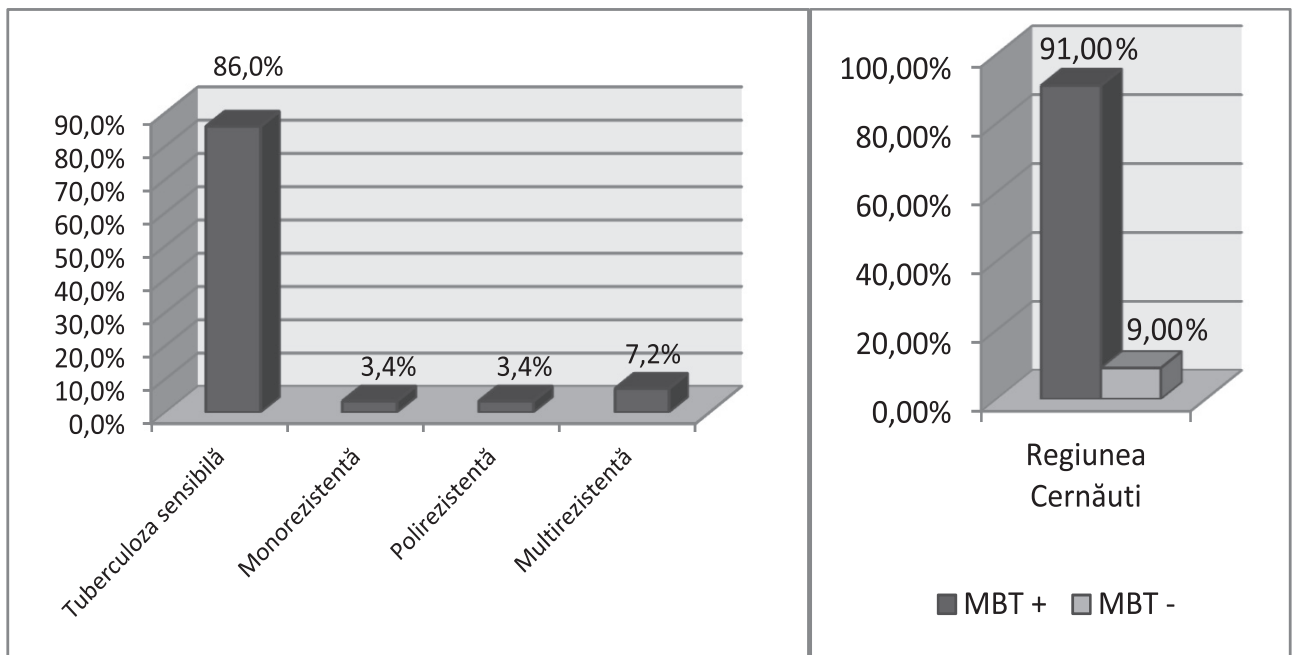


Diagrama 4. Comorbiditatea TB/DZ în funcție de profilul de sensibilitate și Excreția bacteriilor la pacienții cu TBC/DZ

rii ponderii înrăutățirii stării de sănătate în lume, din cauza creșterea prevalenței obezității, a modificării regimului alimentar, a diminuării activității fizice și a îmbătrânirii populației [8]. Impactul diabetului zaharat asupra apariției, evoluției TBC și eficacității tratamentului, precum și interrelațiile complexe existente între nutriție, obezitate, diabet și patomorfologia inflamatorie TBC se constituie în noi provocări în medicina clinică nu numai în țările din lumea a treia,

ci și în țările foarte dezvoltate, cu un puternic potențial cognitiv-creativ [9].

După efectuarea unui studiu retrospectiv, am constatat că polimorfismul TB/DZ apare în 6,6% din cazuri, ceea ce este puțin mai mult, decât la cercetătorii noștri colaboratori, la care acest indicator a fost 6,3%. Frecvența detectării TB/DZ în regiunea Cernăuți este prezentată în următoarea diagramă, iar rezultatele pot indica mai degrabă, o creștere a proporției diabetului

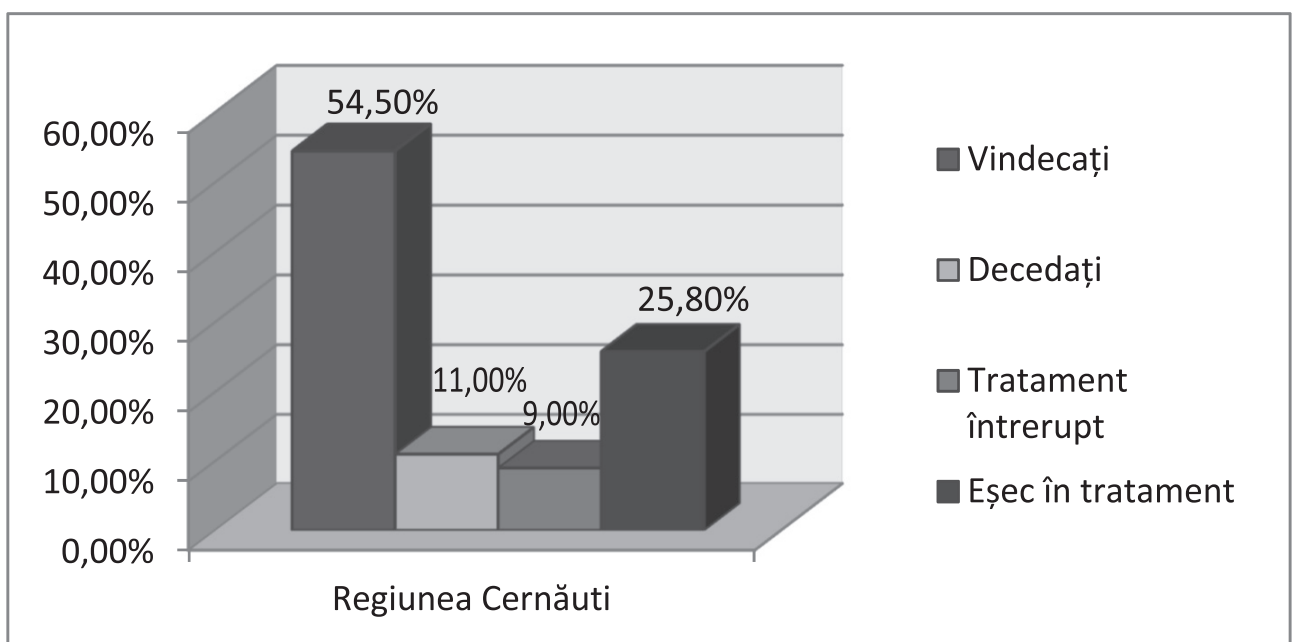


Diagrama 5. Indicator al eficacității tratamentului pacienților cu comorbiditatea TBC/DZ

la populație, decât creșterea infecției cu tuberculoză (*diagrama 1*).

În ceea ce privește distribuția de gen, bărbații domină, ceea ce reprezintă o realitate statistică obișnuită pentru pacienții cu TBC. În funcție de distribuția pe vârste, în ambele eșantioane predomină persoanele de vârstă mijlocie și de vârstă înaintată, cu toate acestea, comorbiditatea TB și a diabetului zaharat, se întâlnește mai des la persoanele cu vârsta peste 45 de ani (diferența a fost de 3,9 ori,  $p = 0,05$ ) (*diagrama 2*).

Conform rezultatelor studiului nostru, prezentate în diagrama 3, în 16,9% din cazurile cu TBC diagnosticate cu poli- și comorbiditate se înregistrează diabetul zaharat. S-a stabilit că în grupul de pacienți supus cercetării, mai frecvent sunt diagnosticate forme comune de tuberculoză (58% – formă clinică diseminată). În eșantionul comorbidității TB/DZ predomină diabetul zaharat de tip II, care a fost stabilit în 81,4% din cazuri (*diagrama 3*).

Comorbiditatea TB / DZ a fost în principal stabilită la pacienții cu o formă sensibilă de tuberculoză diagnosticată pentru prima dată. Doar 7,2% dintre pacienți au fost bolnavi de tuberculoză multirezistentă, iar 3,4% pacienții cu tuberculoză mono- și polirezistentă. Un alt criteriu important pentru stabilirea severității acestei polimorbidități este indicele excreției bacteriilor. După cum se poate observa din această diagramă, excreția bacteriilor a fost observată la 90% din pacienți în ambele eșantioane (*diagrama 4*).

Analiza eficienței tratamentului comorbidității TB/DZ la TB sensibilă a arătat un procent redus de eficacitate – 54% (comparativ cu un total de 76,77% în acest grup), o rată ridicată a mortalității de 11 %, care este, de asemenea, semnificativ mai mare, decât media din Ucraina (*diagrama 5*).

Problema importantă a interacțiunii medicamentelor concepute pentru poli- și comorbidități cauzează dificultăți considerabile în gestionarea acestor pacienți și necesită o interacțiune între profesioniști, evaluarea condițiilor principalele care cauzează comorbiditatea, evaluarea calității vieții, luând în considerare rolul factorilor socio-economici. Influența bolilor, procesele involutive de îmbătrânire naturală, patomorfologia medicală modifică în mod semnificativ prezentarea clinică și evoluția bolii, natura și severitatea complicațiilor, înrăutățesc calitatea vieții pacienților, restricționează și complică tratamentul,

precum și procesul de diagnosticare, reducând astfel eficacitatea tratamentului TBC.

### Concluzii.

1. Combinația între tuberculoză și diabetul zaharat este o amenințare globală la adresa sănătății publice. Îmbunătățirea înțelegerii relației bidirecționale între cele două boli este necesară pentru planificarea și cooperarea adecvată, pentru a reduce povara bolii duble a diabetului zaharat și a tuberculozei.

2. Conform rezultatelor studiului nostru, prevalența comorbidității TB/DZ este de 6,7% din eșantionul general. La 16,9% din cazurile de tuberculoză diagnosticată cu poli- și comorbiditate este înregistrat DZ. Comorbiditatea TB/DZ este predominantă la bărbați (79,9%), la vârsta de 45-70 de ani (73,6%) și se caracterizează prin mai mult de jumătate din cazuri cu formă clinică diseminată (58%). În 91% din cazuri, diagnosticarea TBC este confirmată microscopic.

3. TBC sensibilă a fost înregistrată în 86% din cazuri, multirezistentă – 7,2%, TBC chimiorezistentă a fost diagnosticată în 3,4% din cazuri pe profilul monorezistent, în timp ce 3,4% din cazuri reprezintă tuberculoza polirezistentă.

4. Analiza eficienței tratamentului comorbidității TB/DZ la TB sensibilă a arătat un procent redus de eficacitate – 54% (comparativ cu un total de 76,77% în acest grup), o rată ridicată a mortalității de 11%, care este, de asemenea, semnificativ mai mare, decât media din Ucraina.

### Bibliografie

1. Chang J-T, Dou H-Y, Yen C-L, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J of the Formosan Medical Association* 2011;110(6):372-381.
2. Syal K, Srinivasan A, Banerjee D. VDR, RXR, coronin-1 and interferon  $\gamma$  levels in PBMCs of type-2 diabetes patients: Molecular link between diabetes and tuberculosis. *Ind J Clin Biochem* 2015;30(3):323-328.
3. Todoriko LD. Immunopathogenesis of resistant tuberculosis from the positions of the today. *Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection* 2017;30(3):92-98.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. Geneva, Switzerland; 2017.273 p.
5. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, et al. Implications of the global increase of diabetes for

tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health* 2010;12(11): 1289-1299.

6. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol* 2011;12(2):417-428.

7. Semianiv I, Todoriko L, Yeremenchuk I. Prevention of adverse reactions due to pharmacotherapy in MRTB considering polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1 genes. *Eur Respir J* 2017;49:60.

8. Jain KK, Thakuria R, Lokesh S. Prevalence of pulmonary diabetes mellitus in tuberculosis patients attending tertiary care institute. *Int Med J* 2015;2(4):245-248.

9. Todoriko LD, Semianiv IO, Slyvka VI, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: the problem of the syntropy of comorbid pathology. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* 2018;14(4):392-394.

## UTILIZAREA CARTOGRAFIERII ȘI CLASAMENTULUI LOCALITĂȚILOR ÎN APRECIEREA REZERVORULUI INFECȚIEI TUBERCULOASE ȘI ABORDAREA SISTEMICĂ ÎN CONDUITA ȘI CONTROLUL SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE A TUBERCULOZEI.

Constantin IAVORSCHI<sup>1, 2</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. cercet, acad. al AȘM,  
Valentina BOLOTNICOVA<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet., Albina BRUMARU<sup>1</sup>, dr. în șt. med.,  
Nina IONIȚA<sup>3</sup>, Gheorghe DAMASCHIN<sup>4</sup>,  
Ilie CERNENCO<sup>5</sup>, Anastasia TUCAN<sup>6</sup>,

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup>IP USMF „Nicolae Testemițeanu”

<sup>3</sup>IMSP Spitalul raional Nisporeni

<sup>4</sup>IMSP Spitalul raional Strășeni

<sup>5</sup>IMSP Spitalul raional Ialoveni

<sup>6</sup>IMSP Spitalul raional Comrat

### Rezumat

În localitățile rurale a 4 raioane din partea Centrală și de Sud a malului drept a râului Nistru R. Moldova în anii 2015-2017 a fost efectuată cercetarea comparativă poverii TB pulmonare în baza folosirii metodei de cartografiere și clasamentul teritoriilor. Studiarea incidenței TB fiecărei localități aparte luând în considerație caracteristica teritorială diferită și particularitățile lor am depistat un indice foarte variat.

S-a constatat, ca aprecierea legăturii dintre locul unde locuiește populația și incidența TB este important nu numai la efectuarea controlului situației epidemiologice, ci și în conducerea sistemică a măsurilor antituberculoase.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză pulmonară, cartografierea, clasamentul localităților.

### Summary. The use of mapping and ranking of rural settlements by assessing the tuberculosis infection and the systemic approach to the management and control of the epidemiological situation of TB.

In the settlements of 4 districts of the Central and Southern zones of the right-bank region of the Dniester River, Republic of Moldova, in 2015-2017, it was carried out a comparative study of the burden of lung TB, by using a mapping and ranking method. A separate calculation of TB incidence in each locality, taking into account the distinctive treatment and territorial peculiarities, revealed a significant variability of this indicator. It has been established that the assessment of the relationship between the place of residence and the incidence of the population is important not only when monitoring the epidemiological situation, but also in a systematic approach to managing the complex of anti-tuberculosis measures.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis, mapping, settlements ranking.

### Резюме. Использование картографирования и ранжирования населенных пунктов в оценке резервуара туберкулезной инфекции и системном подходе к управлению и контролю эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

В населенных пунктах 4-х районов Центральной и Южной зоны Правобережного региона реки Днестр Р. Молдова в 2015-2017г.г. было проведено сравнительное изучение бремени ТБ легких на основе использования



метода картографирования и ранжирования территорий. Раздельный расчет заболеваемости ТБ по каждому населенному пункту с учетом отличительных характеристик и территориальных особенностей выявил значительную вариабельность этого показателя. Установлено, что оценка взаимосвязи между местом проживания и заболеваемостью населения важна не только при проведении контроля за эпидемиологической ситуацией, но и в системном подходе к управлению комплексом противотуберкулезных мероприятий.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, картографирование, ранжирование населенных пунктов.

## Introducere

Luând în considerație nivelele atinse în medicina contemporană, tuberculoza (TB) pulmonară, fiind o maladie infecțioasă periculoasă, care curmă viața oamenilor în lumea întreagă, prezintă o amenințare și pentru populația Republicii Moldova. [1, 2] Astăzi lupta cu tuberculoza, în special MDR și XDR – MBT, necesită un lucru larg și diferit în profilaxie, depistare, diagnosticare, scringului sistematic contingentelor din grupe înalte de risc a TB, aprecierea și analiza situației epidemiologice. În același timp este necesar de menționat, că apariția noilor direcții – cartografierea și geoepidemiologia ne dau posibilitatea nu numai să efectuăm controlul epidemiologic și monitoring-ul, ci și să depistăm particularități regionale concrete, tinderea dezvoltării procesului epidemiologic într-o localitate aparte.

Însă, cum urmează din datele literaturii [4, 5], în prezent se observa insuficiența studierii epidemiologiei TB printre populația rurală la nivelul satelor și raioanelor și factorii care influențează la ea. În același timp, în sursele de literatură publicate până acum noi am arătat, că păstrarea insuccesului în TB depinde nu numai de eforturile organelor ocrotirii sănătății, ci și de factorii geografici, sociali și economici, care au o mare importanță și în situația dată [7].

Una din căile hotărârii acestei probleme și studierea corelației dintre îmbolnăvirea persoanei și locul unde locuiește poate fi ca un model în repartizarea numărului de cazuri de TB și aprecierea lor. [6]

Toate cele spuse mai sus au servit ca un pretext pentru efectuarea cercetării științifice și scrierea acestui articol.

## Scopul cercetării

De a arată rezultatul monitoringului și aprecierea sistemică a situației epidemiologice a tuberculozei pulmonare în localitățile rurale și urbane în baza folosirii metodelor cartografierii teritoriilor.

De argumentat principiile optimizării ajutorului antituberculos populației și lichidarea tuberculozei ca o problemă socială a ocrotirii sănătății.

## Materiale și metode de cercetare

Obiectul cercetării prospective, care sau efectuat

în anii 2015-2017, au fost 4 raioane (Ialoveni, Nisporeni, Strășeni, Comrat) a zonei Centrale și de Est regiunii Malului Drept a râului Nistru din R. Moldova. În componența raionului Ialoveni intră 34 de localități, Nisporeni - 39, Strășeni - 37, Comrat - 22. Ponderea populației rurale în raioanele menționate a alcătuit 83,0%, 81,8%, 68,9%, 62,6%.

Ponderea populației urbane – 17,0%, 18,2%, 31,1%, 32,4%. Studiarea comparativă a poverii și particularitățile răspândirii TB pulmonare, monitoringul epidemiologic a ei sau efectuat în baza folosirii cartografierii și clasamentului localităților. Luând în considerație numărul general a localităților în raion, numărul absolut și partea procentuală a teritoriilor cu depistarea primară bolnavilor cu TB activă pulmonară. Sistemul supravegherii epidemiologice a TB pulmonare a inclus în sine informația (monitoringului incidenței) subsistemul retrospectiv și operativ analitic (depistarea pricinilor și condițiilor, factorilor de risc, care au dus la îmbolnăvire). În special, sau efectuat studiarea asemeni indicatori, ca distanța localității de centrul raional, densitatea populației pe un kilometru pătrat, indicele sărăciei și șomajului. Aceasta nea permis, în contextul indicilor extensivi și intensivi pe raion, să determinăm tendințele și dinamica TB, să depistăm teritoriile cu cea mai mare afectare a infecției tuberculoase. Folosirea formelor de evidență - și de dare de seamă, statistica de stat oficială anuală, documentația oficială a bolnavilor de TB pulmonară. Au fost analizate datele absolute și indicii statistici, care caracterizează situația epidemiologică.

## Rezultate și discuții

Este dovedit, că incidența tuberculozei, în rând cu mortalitatea și prevalența, se atâră către cei mai importanți indici epidemiologici, care caracterizează situația tuberculozei. În același timp indicele incidenței teritoriale are nu numai importanță epidemiologică, ci și organizatorică și oglindește cum frecvența cazurilor noi de îmbolnăvire cu TB a populației localității date, așa și activitatea instituțiilor medicinalei generale și a serviciului antituberculos în organizarea și efectuarea profilaxiei, depistării și eficacității tratamentului.

În clasamentul teritoriilor după indicele mediu

Tabelul 1

Evaluarea și repartizarea teritoriilor cu nivelul indicilor medii a TB pulmonare (68,5) în raionul Ialoveni

Teritoriile care depășesc indicele raional	La 100 mii populație	Teritoriile care indicii sunt mai mici decât pe raion	La 100 mii populație
1. Cărbuna	159,4	1. Ialoveni	54,8
2. Dănceni	107,9	2. Bardar	39,4
3. Hansca	120,2	3. Costești	44,7
4. Horești	95,7	4. Cigîrleni	29,6
5. Piața Albă	95,1	5. Gangura	66,0
6. Molești	72,6	6. Alexandrovca	29,0
7. Nimoreni	111,0	7. Horodca	30,1
8. Pojăreni	98,0	8. Malcoci	41,0
9. Ruseștii Noi	70,2	9. Mileștii Mici	49,3
10. Suruceni	151,0	10. Puhoi	35,7
11. Ulmu	132,1	11. Răzeni	41,2
12. Văsieni	80,4	12. Sociteni	23,3
13. Zămbreni	114,9	13. Vărativ	53,3

anual a incidenței și cota bolnavilor prim-depistați cu TB pulmonară în fiecare localitate a raionului Ialoveni în perioada arătată am depistat, că indicele, care era mai mare decât nivelul mediu pe raion, s-a înregistrat în 13 localități. Această cotă include 59,5% de bolnavi primar depistați cu TB pulmonară și în teritoriile unde trăiesc 33,4% din populația raionului (Tabelul 1)

La calcularea părții bolnavilor prim-depistați cu tuberculoză pulmonară în localitățile acestui raion a arătat, că un număr considerabil de cazuri de îmbolnăvire (mai mult de 4 cazuri) a fost înregistrat în 17 sate (86,6%). Populația acestor teritorii alcătuiește 84,7%. Este necesar de menționat, ca în 10 din ele sau înregistrat cele mai multe cazuri 6-14 de îmbolnăvire cu TB. (Tabelul 2).

Depistarea analitică firească s-a observat și în alte raioane unde sau efectuat cercetările. În raionul Nisporeni indicele incidenței TB, care era la un nivel mai înalt de cât nivelul mediu, de asemenea s-a înregistrat în 13 localități, la partea cărora le revine 55,5% din toți bolnavii prim-depistați cu TB pulmonară. În aceste teritorii locuiau 27,2% din populația raionului. (Tabelul 3).

La calcularea părții bolnavilor prim-depistați cu TB pulmonară în teritoriile acestui raion (Tabelul 4) sa constatat, că mai mult de 4 cazuri de îmbolnăvire sau înregistrat în 14 sate (76,4%). Populația acestor teritorii alcătuia 57,9%. Cel mai mare număr de ca-

Tabelul 2

Caracteristica comparativă a teritoriilor raionului Ialoveni care sunt împărțite conform ponderii bolnavilor prim-depistați în aa.2015 - 2017

Denumirea teritoriilor	Bolnavii înregistrați	
	Numărul absolut în suma	Ponderea (%)
<b>Teritorii nefavorabile (&gt; 4 cazuri)</b>		
1. Ialoveni	26	13,5
2. Bardar	6	3,2
3. Cărbuna	9	4,7
4. Costești	16	8,3
5. Dănceni	8	4,2
6. Horești	11	5,7
7. Milești Mici	6	3,2
8. Molești	6	3,2
9. Nimoreni	6	3,2
10. Puhoi	6	3,2
11. Răzeni	9	4,7
12. Ruseștii Noi.	11	5,8
13. Suruceni	14	7,3
14. Țipala	5	2,7
15. Ulmu	10	5,4
16. Văsieni	10	5,4
17. Zămbreni	9	4,7
<b>Teritorii relativ favorabile (1-4 cazuri)</b>		
1. Cigîrleni	2	1,0
2. Gangura	3	1,5
3. Alexandrovca	2	1,0
4. Hansca	4	2,1
5. Horodca	1	0,5
6. Malcoci	3	1,5
7. Piața Albă	2	1,0
8. Pojăreni	3	1,5
9. Sociteni	1	1,5
10. Vărativ	2	1,0
<b>Teritoriile unde lipsește îmbolnăvirea</b>		
1. Homuteanovca		
2. Misovca		
3. Mileștii Noi		
4. Rusești Vechi		
5. Bălțați		
6. Budăi		
7. Găureni		
Total -34		

Tabelul 3

Evaluarea și repartizarea teritoriilor cu nivelul indicilor medii a TB pulmonară (88,0) în raionul Nisporeni

Teritoriile care depășesc indicele raional	La 100 mii populație	Teritoriile care indicii sunt mai mici decât pe raion	La 100 mii populație
1. Bălănești	115,0	1.Nisporeni	51,7
2. Băcțeni	524,1	2.Găureni	46,1
3. Brătuleni	133,6	3.Bălăurești	30,8
4. Cîrnești	198,6	4.Bărboieni	78,2
5. Ciorești	110,8	5.Boldurești	85,1
6. Milești	134,8	6.Bolțun	28,4
7. Șișcani	224,5	7.Bursuc	51,1
8. Drojdieni	241,3	8.Călimănești	55,5
9. Odaia	183,0	9.Ciutești	43,3
10. Valea -Trestieni	93,5	10.Cristești	82,2
11. Vărzărești	319,7	11.Iurceni	78,2
12. Vînători	90,7	12.Heleșteni	13,4
13. Zberoaia	134,6	13.Seliște	49,0
		14.Păruceni	26,1
		15.Soltănești	24,2
		16.Isaicani	41,7

zuri cu TB pulmonară 7-14 și cel mai mare indice a incidenței sau înregistrat în 8 localități. (Tabelul 4).

În raionul Strășeni indicele incidenței TB pulmonare, care era mai înalt decât nivelul mediu pe raion, s-a înregistrat în 15 localități, la partea căruia îi revine 50,0% din toți bolnavii primar depistați și în teritoriul căruia locuiesc 22,4% din populația raionului. Analizând cota bolnavilor primar depistați cu TB pulmonară s-a observat, că mai mult de 4 cazuri sa înregistrat în 9 sate (65,3%). Populația acestor teritorii alcătuia 56,9% . Cele mai multe cazuri cu TB pulmonară 7-13 și indicele cel mai înalt a fost în 5 localități (Tabelul 5 și 6).

În raionul Comrat (tabelele 7 și 8) indicele incidenței TB, care era mai ridicat decât mediu pe raion, s-a înregistrat în 4 localități, la partea cărora le revine 22,1% din toți bolnavii primar depistați. În teritoriile acestor localități trăiau 16,4% din toată populația raionului. Efectuând analiză, la partea bolnavilor cu TB pulmonara primar depistați s-a constatat, că mai mult de 4 cazuri de îmbolnăvire sa înregistrat în 5 localități (85,7%), unde locuiau 77,9 % din populația acestui raion. Cele mai multe cazuri cu TB pulmonară [5-11] și indicele incidenței mai înalt sa înregistrat în 3 localități. (Tabelul 7).

Tabelul 4

Caracteristica comparativă a teritoriilor raionului Nisporeni care sunt împărțite conform ponderii bolnavilor prim depistați în aa. 2015 - 2017

Denumirea teritoriilor	Bolnavii înregistrați	
	numărul absolut în suma	ponderea (%)
<b>Teritorii nefavorabile (&gt; 4 cazuri)</b>		
1.Nisporeni	25	15,5
2.Bălănești	7	4,3
3.Boldurești	8	5,0
4.Băcșeni	10	6,2
5.Brătuleni	6	3,8
6.Ciorești	10	6,2
7.Grozești	6	3,8
8.Iurceni	5	3,1
9.Milești	11	6,9
12.Șișcani	14	8,8
13.Vărzărești	14	8,8
14.Zberoaie	7	4,3
<b>Teritorii relativ favorabile (1- 4 cazuri)</b>		
1.Găureni	1	0,6
2.Bălăurești	2	1,2
3.Chilișoaia	2	1,2
4.Bolțun	1	0,6
5.Cîrnești	3	1,9
6.Bursuc	2	1,2
7.Călimănești	1	0,6
8.Ciutești	2	1,2
9.Criștești	3	1,9
10.Heleșteni	1	0,6
11.Seliște	4	2,5
12.Păruceni	2	1,2
13.Soltănești	1	0,6
14.Drojdieni	3	1,9
15.Odaia	1	0,6
16.Valea-Trestieni	2	1,2
17.Isaicani	1	0,6
18.Selișteni	1	0,6
19.Vînători	3	1,9
<b>Teritorii unde lipsește îmbolnăvirea</b>		
1.Vulcănești		
2.Valea Nîrnovei		
3.Mîrzoae		
4.Marinici		
5.Luminița		
6.Odobești		
7.Șendreni		

Tabelul 5

Evaluarea și repartizarea teritoriilor cu nivelul indicilor media a TB pulmonară (60,0) în raionul Strășeni

Teritoriile care depășesc indicele raional	La 100 mii populație	Teritoriile care indicii sunt mai mici decât pe raion	La 100 mii populație
1. Lupa-Recea	80,1	1. Strășeni	37,2
2. Dolna	127,1	2. Căpriana	47,3
3. Greblești	170,0	3. Chirianca	33,1
4. Huzun	222,2	4. Codreanca	54,1
5. Onești	570,2	5. Cojușna	43,2
6. Rădeni	101,3	6. Gălești	31,8
7. Zamciogi	100,8	7. Ghelăuza	41,1
8. Recea	159,7	8. Lozova	49,1
9. Roșcani	68,4	9. Stejăreni	55,9
10. Scoreni	99,2	10. Micăuți	54,1
11. Tătărești	75,4	11. Micleușeni	31,8
12. Voinova	188,1	12. Negrești	51,9
13. Zubrești	84,5	13. Pânășești	18,7
14. Rassvet	199,6	14. Românești	29,5
15. Țigănești	65,2	15. Sireți	58,1
		16. Vorniceni	20,3
		17. Bucovăț	28,6
		18. Făgureni	47,8

Aprecierea împărțirii numărului de cazuri cu TB a arătat, ca printre toți bolnavii cu TB în localități, ce-a mai mare parte le revine la satele mici. În rezultatul cartografierii și clasamentului, s-a constatat, că o mare parte de îmbolnăvire cu TB pulmonară în localități, putea fi legată atât cu factorii medicali cât și sociali-economici determinați. La factorii medicali se referă:

- Competența insuficientă a medicilor în sectorul medicinei primare, în ajutorul medico-sanitar a tuberculozei; defectele în lucrul cu grupele de risc înalt, din punct de vedere epidemiologic și social;
- Insuficiența măsurilor în controlul infecțios;
- Un număr foarte mare de bolnavi prim-depistați cu eliminări de MBT, în special cu rezistența la preparatele antituberculoase, distrugerea țesutului pulmonar, tardiv depistat.

O importanță mare a avut nivelul de viața a populației și migrația, acordarea ajutorului medical calitativ, aprovizionarea cu cadre și a bazei tehnico-materiale instituțiilor antituberculoase și a medicinei

Tabelul 6

Caracteristica comparativă a teritoriilor raionului Strășeni care sunt împărțite conform ponderii bolnavilor prim depistați în aa. 2015 – 2017

Denumirea teritoriilor	Bolnavii înregistrați	
	Numărul absolut în suma	Ponderea(%)
<b>Teritoriile nefavorabile (&gt; 4 cazuri)</b>		
1. Strășeni	22	14,7
2. Cojușna	9	6,0
3. Lozovo	8	5,3
4. Onești	13	8,7
5. Recea	11	7,3
6. Scoreni	10	6,7
7. Sîreț	10	6,7
8. Voinova	8	5,3
9. Zubrești	7	4,7
<b>Teritoriile relativ nefavorabile (1-4 cazuri)</b>		
1. Căpriana	3	2,0
2. Chirianca	1	0,7
3. Codreanca	3	2,0
4. Lupa-Recea	1	0,7
5. Gălești	1	0,7
6. Ghelăuza	1	0,7
7. Greblești	3	2,0
8. Stejăreni	1	0,7
9. Micăuți	4	2,7
10. Micleușeni	2	1,3
11. Huzun	2	1,3
12. Negrești	2	1,3
13. Pânășești	2	1,3
14. Rădeni	3	2,0
15. Zamciogi	3	2,0
16. Românești	1	0,7
17. Roșcani	3	2,0
18. Tătărești	3	2,0
19. Țigănești	2	1,3
20. Vorniceni	3	2,0
21. Bucovăț	1	0,7
22. Rassvet	2	1,3
23. Făgureni	1	0,7
24. Dolna	4	2,7
<b>Teritoriile unde lipsește îmbolnăvirea</b>		
1. Gălești		
2. Saca		
3. Martinești		
4. Gornoe		
5. Ciobanca		
6. Drăgușeni		

Tabelul 7

Evaluarea și repartizarea teritoriilor cu nivelul indicilor medii a TB pulmonară (39,0) în raionul Comrat

Teritoriile care depășesc indicele raional	La 100 mii populație	Teritoriile care indicii sunt mai mici decât pe raion	La 100 mii populație
1. Deghingea	56,6	1. Beșalma	16,9
		2. Congaz	33,1
2. Chirsovo	54,1	3. Congazcicul de Sus	32,7
3. Svetlii	61,1	4. Cotovscoe	32,6
4. Avdarma	47,5	5. Cioc - Maidan	19,5

Tabelul 8

Caracteristica comparativă a teritoriilor raionului Comrat care sunt împărțite conform ponderii bolnavilor prim depistați în a.a.2015 – 2017

Denumirea teritoriilor	Bolnavii înregistrați	
	Numărul absolut în suma	Pondere (%)
<b>Teritoriile nefavorabile (&gt; 4 cazuri)</b>		
1.Comrat	30	39
2.Dezghingea	8	10,4
3. Chirsovo	11	14,3
4.Congaz	12	15,6
5.Avdasma	5	6,5
<b>Teritoriile relativ favorabile (1-4 cazuri)</b>		
1.Besalama	2	2,6
2.Chioselia Rusă	1	1,3
3. Congazcicul de Sus	2	2,6
4. Cotovscoe	1	1,3
5. Svetlii	3	3,9
6.Cioc-Maidan	2	2,6
<b>Teritoriile unde lipsește îmbolnăvirea</b>		
1.Borogani		
2.Bugeac		
3. Chioselia Mare		
4.Cîetu		
5.Dimitrova		
6.Congazcicul de Jos		
7.Dudulești		
8. Sadic		
9. Taraclia		
10. Ferapontievca		
11.Frumușica		

generale, interacțiunile interinstituționale și interstatale.

### Concluzie

Modelele reprezentate în raspândirea tuberculozei au arătat, că TB pulmonară ca o maladie social-infectioasă necesită un monitoring continuu și studierea firească a procesului epidemiologic.

Folosirea cartografierii ne permite să determinăm așa numitele „puncte fierbinți” în incidența TB și la timp de luat măsuri adecvate în corectarea strategiilor antituberculoase.

### Bibliografie

1. *Tuberculoza la adult. Protocol clinic național*. Chișinău, 2017, 160p.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. *Глобальное отчеты Всемирной Организации Здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация*. Туберкулез и болезни легких, 2017, том 95, 5, с. 7 – 15.
3. Башкирев А. А., Малыгина Т. И., Амелъченко А. А. *Эпидемиологический мониторинг поселенческой локализации сельских очагов активного туберкулеза на основе картографирования населенных пунктов в Белгородской области*. Туберкулез и болезни легких, 2013, 6, с. 16-17.
4. Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Кривелевич Е. Б., Медведев В. И., Ермолицкая М. З. *Некоторые подходы к оценке эффективности региональной фтизиатрической службы*. Туберкулез и болезни легких, 2017, том 95, 12, с. 28-34.
5. Ленский Е. В. *Эпидемиологические особенности туберкулеза легких в сельских районах с низкой плотностью населения* Автореферат дисс. канд. мед. наук Иркутск, 2007, 29с.
6. Хованов А. В., Нечаев В. И., Барков В. А. *Геоинформационные технологии во фтизиатрии*. Проблемы туберкулеза и болезней, 2007, 2, с. 3-9.
7. Яворский К. М., Болотникова В. А., Брумариу А. Г. *О детерминирующей роли и влиянии медико-биологических и медико-организационных факторов на риск заболеваемости туберкулезом легких населения Республики Молдова* Вестник ЦНИИТ, 2018, 1, с. 32-38.

## ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ЖЕНЩИН ПЕРМСКОГО КРАЯ

Александр ШУРЫГИН, д.м.н., доцент;  
Евгения ФУРИНА

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет  
им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

### Резюме

В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Пермском крае с достаточно высоким охватом профилактическими осмотрами населения, увеличивается частота запущенных форм туберкулеза у детей при снижении заболеваемости. Каждая пятая мать среди не привитых БЦЖ-вакциной отказалась от ее проведения. В связи с этим проведено анкетирование 108 жительниц Пермского края. Средний возраст респондентов составил  $40,2 \pm 12,8$  лет. Установлены достаточно хорошие знания о туберкулезе, о необходимости ежегодного обследования методами пробы Манту, флюорографии. Для профилактики туберкулеза используется БЦЖ-вакцина. Каждая четвертая (25%) не имеет представления о пробе Манту, каждая пятая (19,4%) флюорографию не проходила 2 и более лет. Таким образом, население Пермского края нуждается и имеет желание получать информацию по радио, телевидению и в СМИ.

**Ключевые слова:** туберкулезная инфекция, профилактический осмотр, заболеваемость, проба Манту

### Summary. The awareness of tuberculosis infection in women of the Perm region

In the conditions of an unfavorable epidemiological situation on tuberculosis in the Perm region, preventive examinations of the population are quite widespread, and the frequency of occurrence of formal forms of tuberculosis in children with a decrease in the incidence rate. Every fifth mother among those not vaccinated with BCG vaccine refused to carry it out. In this regard, a survey of 108 residents of the Perm region. The average age of respondents was  $40.2 \pm 12.8$  years. There is a fairly good knowledge of tuberculosis, the need for an annual survey with the methods of Mantoux test, fluorography. For the prevention of tuberculosis BCG vaccine used. Every fourth (25%) has no idea about the Mantoux test, every fifth (19.4%) has not passed fluorography 2 or more years. Thus, the population of the Perm Territory needs and has a desire to receive information on radio, television, and the media.

**Key-words:** tuberculosis infection, preventive examination, incidence, Mantoux test

### Введение

В настоящее время туберкулез продолжает оставаться одной из глобальных проблем здравоохранения. На первой глобальной министерской конференции ВОЗ «Остановить туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход» в 2017 г. подписана министерская декларация с четкими обязательствами стран ускорить действия по ликвидации туберкулеза к 2030 г. Эта декларация принята к сведению совещанием высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи ООН в 2018г. Одним из ожидаемых итогов является всеобщий охват медицинской помощью и профилактикой туберкулеза [1]. Эпидемиологическую ситуацию в Пермском крае по туберкулезу нельзя назвать благоприятной. Заболеваемость туберкулезом жителей Пермского края в 2018 году составила 59,9 на 100 тыс. населения, что на 55,6% выше, чем в среднем по России, что обуславливает напряженность эпидситуации. В 2018 году продолжает увеличиваться частота несвоевременно выявленного туберкулеза у детей с 28,0%

в 2017г. к 35,5% в 2018г. Число детей, оставшихся без прививки БЦЖ, в 2018 году по причине отказов родителей составило 383 случая (22,8%), это одна из основных причин отсутствия иммунизации от туберкулеза. Процент охвата профилактическими осмотрами на туберкулез в крае сохраняется на прежнем уровне и составил 79,4% (в 2017году - 80,4%), в том числе флюорографическими осмотрами населения с 15 лет - 75,2% [2]. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на раннее выявление туберкулеза у матерей, являются одним из факторов предупреждения туберкулеза среди новорожденных и детей раннего возраста. При заболевании матерей туберкулезом, особенно если он диагностирован несвоевременно - именно мать является источником инфицирования ребенка. По данным литературы именно при семейном контакте (45,2-83,3%) выявляется туберкулез [3]. В связи с увеличением частоты отказов матерей от первичной иммунизации БЦЖ, ростом несвоевременно выявленного туберкулеза у детей возникает необходимость

изучить информированность женщин Пермского края о туберкулезе.

**Цель исследования.** Изучить осведомленность по туберкулезу женщин Пермского края.

**Материалы и методы.** Было проведено анкетирование 108 жительниц Пермского края, участвующих в празднике, посвященном Всемирному дню борьбы с туберкулезом 24 марта 2019 г. в парке им. М. А. Горького в г. Пермь. Анкета включала вопросы о профилактике, методах диагностики туберкулезной инфекции.

**Результаты.** Средний возраст опрошенных составил  $40,2 \pm 12,8$  лет. Большинство (86,1%) из них проживают в г. Пермь, остальные в Пермском крае. Большинство респондентов имеют детей (77,6%), из них в 41,9% случаев в семье два и более ребенка. Вакцинированы БЦЖ - вакциной 94,4% детей, остальные (5,6%) матери, отказались от иммунизации против туберкулеза. При этом 73,2% опрошенных знают, что такое вакцинация, однако 29,7% ошибочно считают, что БЦЖ предотвращает заболевание туберкулезом на всю жизнь. На вопрос - «считаете ли Вы вакцинацию против туберкулеза безопасной», положительный ответ получен лишь в 68,5% случаев, 13,9 % респондентов отрицательно относятся к вакцинации, так как 80% (12/15) из них не знают о ее свойствах. Большинство (94,4%) респондентов знают, что туберкулез это инфекционное заболевание, но при этом 21,2% опрошенных считают, что возбудителем туберкулеза является вирус. 44,4% опрошенных убеждены, что в Пермском крае благоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу. Большинство (89,8%) женщин считают, что туберкулезом могут заболеть не только взрослые, но и дети. 96,3% респондентов знает, что обследование на туберкулез является обязательным, к этим методам относятся флюорографическое обследование и проба Манту. Положительно относятся к ежегодному проведению пробы Манту у детей до 7 лет - 84,3%, при этом четверть (25,0%) респондентов не имеют пред-

ставления для чего необходима данная проба. 73,2 % опрошенных знают, что проба Манту является безопасной. Большинство (97,2%) респондентов знают, что выявляется туберкулез у взрослого ежегодным флюорографическим обследованием, однако каждая пятая (19,4%) из женщин не проходила флюорографию 2 и более лет, по-видимому, надеясь на благоприятный исход 23,8% (5/21) из них ошибочно считают, что туберкулез излечим вне зависимости от давности и тяжести заболевания. Для профилактики туберкулеза все (98,1%) считают необходимым ежегодно проходить флюорографическое обследование и вести здоровый образ жизни. Половина (51,9%) респондентов понимает, что не имеют достаточных знаний о туберкулезе и хотели бы дополнить свои знания.

#### **Выводы.**

Женщины Пермского края достаточно осведомлены о туберкулезе, однако имеются недостаточные знания в области профилактики, иммунодиагностики и ее безопасности (25,0%).

Для улучшения ситуации по туберкулезу, необходимо как можно чаще информировать население о заболевании, методах профилактики, лечения по радио, телевидению, на страницах СМИ.

#### **Литература**

1. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» ISSN 2071-5021 Эл №ФС77-28654 <http://vestnik.mednet.ru>
2. Информационный бюллетень об основных итогах оказания противотуберкулезной помощи населению Пермского края за 2018 г. <http://tubdisp.medicalperm.ru/informacija-dla-specialistov/otchetnyje-bulleteni/>
3. Мезенцева А.В., Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Камаева Н.Г., Долматова И.А. *Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во внутривидных лимфатических узлах и легких у детей.* Туберкулез и болезни легких, 2017; 95 (1): 11-17 DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-1-11-17

## BOLILE CRONICE NETRANSMISIBILE PULMONARE ȘI COMBATEREA LOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA CA UN DEZIDERAT AL TIMPULUI

Anna MOSCOVCIUC<sup>1</sup>, Petru CRUDU<sup>2</sup>, Mihai LUCHIAN<sup>3</sup>,  
Irina ȘINCARENCO<sup>4</sup>, Anastasia TOMȘA<sup>2</sup>, Stela CURIEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup> Agenția Națională pentru Sănătate Publică

<sup>3</sup> Consiliul Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă

<sup>4</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Rezumat.** Bolile netransmisibile (BNT), care determină cauzele de bază ale mortalității premature în întreaga lume, constituie una din problemele actuale ale medicinei. Studiarea indicatorilor statistici de bază care caracterizează povara BNT pulmonare pentru perioada 2015-2018 a relevat diminuarea răspândirii acestora de la 168,4 până la 159,9 la 10.000 populație adultă, micșorarea cu 36,7% a numărului persoanelor încadrate primar în dizabilitate, reducerea numărului persoanelor cu dizabilitate de grad accentuat de la 55,5% în 2015 la 49,5% în 2018 odată cu creșterea numărului persoanelor cu dizabilitate de grad mediu; s-au redus indicii mortalității de la 24,0 la 100.000 populație respectivă până la 20,6. Activitatea concertată privind reducerea acțiunii factorilor de risc al evoluției BNT pulmonare, realizarea acțiunilor terapeutice, de reabilitare și de profilaxie au marcat tendința de reducere a morbidității, dizabilității și mortalității.

**Cuvinte-cheie:** boli netransmisibile pulmonare, prevalență, dizabilitate, mortalitate, povară, tabagism.

**Summary.** Chronic noncommunicable lung diseases and their combating in the Republic of Moldova as a time requirement.

Noncommunicable diseases (NCDs), which determine the leading causes of premature death worldwide, are one of the actual problems of medicine. The study of the basic statistical indicators characterizing the burden of lung NCDs for the period 2015-2018 revealed a decrease in their prevalence from 168.4 to 159.9 per 10,000 adults, a decrease by 36.7% of the number of persons with primary disability; a decrease in the number of persons with accentuate grade of disability from 55.5% in 2015 to 49.5% in 2018 with a simultaneous increase in the number of persons with moderate grade of disability; mortality rates were reduced from 24.0 per 100,000 of the relevant population to 20.6. The intentional activity on the reduction of the risk factors for the evolution of lung NCDs, the implementation of therapeutic, rehabilitation and preventive measures marked the tendency to reduce morbidity, disability and mortality.

**Key words:** noncommunicable lung diseases, prevalence, disability, mortality, burden, tobacco smoking.

**Резюме.** Хронические неинфекционные заболевания легких и борьба с ними в Республике Молдова как требование времени

Неинфекционные заболевания (НИЗ), приводящие к основным причинам преждевременной смерти во всем мире, являются одной из актуальных проблем медицины. Изучение основных статистических показателей, характеризующих бремя НИЗ легких за 2015-2018 гг. выявило снижение их распространенности с 168,4 до 159,9 на 10.000 взрослого населения, уменьшение числа первично признанных инвалидами на 36,7%, снижение числа инвалидов II группы с 55,5% в 2015 г. до 49,5% в 2018 г. с одновременным увеличением числа инвалидов III группы; снизились показатели смертности с 24,0 на 100.000 соответствующего населения до 20,6. Целенаправленная деятельность по сокращению воздействия факторов риска развития НИЗ легких, осуществление терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий обозначило тенденцию снижения заболеваемости, инвалидности и смертности.

**Ключевые слова:** неинфекционные заболевания легких, распространенность, инвалидность, смертность, бремя.

### Introducere

Bolile netransmisibile (BNT), care determină cauzele de bază ale mortalității premature în întreaga lume, reprezintă una din problemele actuale ale medicinei.

Proporțiile epidemiei BNT se extind în ritm rapid, captând o atenție tot mai mare în lume. Pentru eradicarea epidemiei BNT, în anul 2000 Adunarea Mondială a Sănătății a adoptat *Strategia globală de profilaxie a bolilor netransmisibile și de combatere a*

*acestora*. O atenție sporită în acest raport s-a acordat următoarelor patru grupe de maladii: patologia cardiovasculară, bolile oncologice, bolile pulmonare obstructive cronice, diabetul zaharat.

Drept boli cronice netransmisibile pulmonare de bază au fost recunoscute astmul bronșic (AB) și bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) [7].

Factorii comportamentali de bază ai riscului evoluției BNT în sec. XXI sunt urbanizarea rapidă, globalizarea, modul nesănătos de viață, determinat de



acțiunea fumului de tutun, insuficiența activității fizice, regimul nesănătos de alimentare, abuzul de alcool. Acești factori de risc exercită cea mai mare acțiune asupra populației din țările cu nivel redus și mediu de dezvoltare [7, 8].

Răspândirea BNT crește rapid și, conform prognozelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), mortalitatea determinată de BNT va constitui în 2020 trei pătrimi din totalul cazurilor de deces, iar către anul 2030 va spori și va deveni cauza cea mai răspândită a decesului [6, 8].

Ținând cont de cele enunțate mai sus, există necesitatea stringentă de activizare a eforturilor naționale privind evaluarea stării problemei bolilor netransmisibile pulmonare (BNTP), precum și elaborarea și realizarea strategiilor orientate spre reducerea poverii lor. Datele epidemiologice obținute cu referire la BNTP sunt necesare pentru combaterea creșterii morbidității, a dizabilității și a mortalității în urma BPOC și AB.

**Scopul cercetării:** evaluarea poverii BNTP (BPOC și AB) în rândul populației mature a Republicii Moldova și atragerea atenției asupra problemelor legate de BNTP.

### **Materiale și metode**

Au fost efectuate studierea și analiza dinamică a indicatorilor statistici de bază, care caracterizează povara BNTP în contextul bolilor aparatului respirator (BAR) pentru perioada 2015-2018. Informația parvine din recomandările OMS, datele statistice anuale, bazate pe clasificarea internațională a maladiilor, revizia a X-a, clasa X (J00-J99) [3].

### **Rezultate și discuții**

Bolile aparatului respirator în Republica Moldova rămân o problemă medicală și socială serioasă. De-a lungul perioadei examinate a fost remarcată o reducere a indicilor privind răspândirea BAR de la 872,2 la 10 000 populație adultă în 2015 până la 770,1 în 2018 (reducere cu 11,7%). În structura BAR, întâietatea le revine BNTP (AB și BPOC). Pe fundalul reducerii răspândirii generale a BAR, dinamica în raport cu BNTP a fost pozitivă. În 2015 rata BNTP a constituit 19,2% din totalul BAR, totodată s-a constatat tendința de reducere a acestui indice de la 168,4 la 10.000 populație adultă până la 159,9 în 2018.

Monitoringul indicilor epidemiologici de bază ai AB a relevat în perioada cercetată o creștere neînsemnată (6,6%) a nivelului de răspândire a AB de la 23,6 până la 25,1 la 10 000 populație adultă. Totodată, s-a profilat tendința de reducere a răspândirii BPOC de la 144,8 până la 134,8 la 10 000 populație respectivă în anul 2018. Rata de răspândire a BAR, rămânând înal-

tă, afectează oamenii aflați la vârsta aptă de muncă și determină un nivel înalt al dizabilității și pierderii capacității de muncă.

Totodată, în perioada indicată s-a observat o tendință pozitivă de reducere cu 36,7% a numărului persoanelor încadrate primar în dizabilitate (PÎPD) în urma BAR. În paralel, s-a constatat reducerea numărului PÎPD în urma BAR de la 2,24% până la 1,5% în structura generală a dizabilității primare. În același timp, a fost identificat un nivel mai înalt al PÎPD în rândul persoanelor din localitățile rurale (2015 – 61,1%, 2018 – 63,5%) comparativ cu cele din localitățile urbane (2015 – 38,9%, 2018 – 36,5%).

În contextul datelor prezentate mai sus au fost analizați indicii încadrării primare în dizabilitate, condiționați de BNTP, care s-au redus în perioada cercetată cu o treime (35,5%). Analiza distribuției PÎPD conform gradului de dizabilitate a constatat un aspect pozitiv: reducerea numărului persoanelor cu dizabilitate de grad accentuat de la 55,5% în 2015 până la 49,5% în 2018. Totodată, s-a constatat creșterea numărului persoanelor cu dizabilitate de grad mediu în perioada analizată de la 43,9% până la 49,5%.

Un indiciu important al rolului BNTP în povara socială îl reprezintă indicii mortalității. S-a stabilit că reducerea acțiunii celor mai substanțiali factori de risc al BNTP (fumatul, insuficiența activității fizice, regimul nesănătos al alimentației), diagnosticarea la timp, terapia adecvată, reabilitarea au condiționat tendința de reducere a indicilor mortalității în urma BAR în perioada cercetată de la 61,9 la 100 000 populație adultă la 52,4. Totodată, s-a constatat reducerea indicelui mortalității în urma BNTP de la 24,0 la 100 000 populație respectivă până la 20,6. Atrage atenția un nivel mai înalt al mortalității în urma BNTP în rândul populației din localitățile rurale (31,1 la 100 000 populație respectivă) comparativ cu cea din localitățile urbane (7,5 la 100 000).

Pentru reducerea poverii BNTP, OMS a elaborat Planul global al acțiunilor privind profilaxia bolilor netransmisibile pulmonare, îndreptat spre reducerea numărului cazurilor de mortalitate în urma BNTP cu 25% către anul 2025 cu ajutorul a 9 ținte globale. Aceste 9 ținte globale prevăd lupta cu factori precum consumul de tutun, regimul alimentar nesănătos, activitatea fizică insuficientă, care sporește riscul evoluției bolilor.

Pentru sănătatea populației și promovarea modului sănătos de viață al populației, îndeosebi al tinerilor, în Republica Moldova se prevede profilaxia tabagismului, prevenirea fumatului secundar. În scopul implementării prevederilor legale în domeniul controlului tutunului, reducerii acțiunii negative asupra sănătății, Guvernul prin Hotărârea nr. 100 din 16

februarie 2012 a aprobat *Programul național privind controlul tutunului*. Scopul programului este ameliorarea stării de sănătate a populației prin reducerea consumului de tutun. De asemenea, este prevăzută asigurarea punerii în aplicare a Convenției-cadru la care Republica Moldova a aderat în anul 2009. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a aprobat în anul 2017 Programul național privind controlul tutunului, Planul de acțiuni pentru implementarea acestuia pentru perioada 2017-2021, precum și Regulamentul sanitar privind avertismentele de sănătate și etichetarea produselor din tutun. La fel, în anul 2018 au fost majorate prețurile de comercializare cu amănuntul a țigărilor.

Experiența noastră clinică a demonstrat că pentru contracararea epidemiei BNTP este necesară o abordare complexă, care să includă supravegherea epidemiologică, profilaxia, măsuri terapeutice de reabilitare. Pentru combaterea și profilaxia bolilor ne-transmisibile, OMS a elaborat în anul 2011 “FOAIA de PARCURS” cu expunerea acțiunilor concrete care influențează eficient reflectarea situației, contribuind la reducerea mortalității premature. O importanță substanțială în realizarea acțiunilor privind promovarea sănătății și profilaxia BNTP o are strategia medicinei personificate, care include tactica tratării pacientului ținând cont de particularitățile sale, inclusiv a unor astfel de caracteristici precum genotiparea și, legată de aceasta, fenotiparea. De aceea, pe lângă implementarea în practica clinică a standardelor naționale și internaționale, a protocoalelor [1, 2, 4, 5], actualmente tot mai actuală devine abordarea personificată a profilaxiei și tratamentului BNTP. Complexitatea și multitudinea mecanismelor etiopatogenetice ale evoluției BNTP, inclusiv proveniența socială și de mediu, determină caracterul interdisciplinar al problemei. Fără îndoială, importanța medico-socială a BNTP necesită atenție și participarea specialiștilor de diverse profiluri (pneumologi, alergologi, terapeuți, reabitoLOGI, sociologi etc.).

## Încheiere

Răspândirea largă a BNTP în Republica Moldova rămâne una din principalele probleme de sănătate. Activitatea concertată privind diminuarea acțiunii factorilor de risc al evoluției BNTP, realizarea măsurilor terapeutice, de reabilitare și profilaxie au relevat tendința de reducere a morbidității, dizabilității și mortalității, au încetinit evoluția epidemiei BNTP și au condus la reducerea poverii globale a acestora. Consolidarea sistemului de supraveghere a BNTP reprezintă actualmente una din sarcini pentru Republica Moldova.

## Bibliografie

1. Astm bronșic la adulți. Protocol clinic național. Chișinău, 2016.
2. Bronhopneumopatia cronică obstructivă. Protocol clinic național. Chișinău, 2016.
3. Clasificarea internațională a maladiilor (CIM). Revizia a 10-a OMS. Vol.1. București, 1993, p. 495-496.
4. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. [http://www.chiesi.com.tr/img/download/documenti/366\\_gina-2017-main-report-final\\_v2.pdf](http://www.chiesi.com.tr/img/download/documenti/366_gina-2017-main-report-final_v2.pdf).
5. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018 report. Mode of access: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf).
6. Noncommunicable Diseases. Country Profiles 2018. World Health Organization, 2018. ISBN 978-92-4-151462-0.
7. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. ВОЗ, 2010. Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789244564226\\_rus.pdf;jsessionid=DC045DCBB7B647B7EAF3AA993B1C61D5?sequence=6](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789244564226_rus.pdf;jsessionid=DC045DCBB7B647B7EAF3AA993B1C61D5?sequence=6).
8. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. ВОЗ, 2014. Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_rus.pdf?sequence=6](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/WHO_NMH_NVI_15.1_rus.pdf?sequence=6).

## PROBLEMA MORTALITĂȚII DIN BOLI NETRANSMISIBILE PE PLAN GLOBAL ȘI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

<sup>1</sup>Nadejda PISARENCO, dr. în șt. med., conf. univ.

<sup>2</sup>Diana CONDRĂȚCHI

<sup>1</sup> IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău

<sup>2</sup> IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

e-mail: nadejda.pisarenco@gmail.com

### Rezumat

*Scopul:* Studiarea mortalității actuale din boli netransmisibile și determinarea locului BPOC în structura a 47 țări din Euroregiune, inclusiv în Republica Moldova - țară cu resurse limitate.

*Materiale și metode:* Analiza experienței personale, datelor statistice oficiale (www.statistica.md, www.who.int) și publicațiilor științifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE etc.).

*Rezultate și concluzii:* Numărul absolut de decese înregistrate pe glob și în Republica Moldova este cauzat de bolile netransmisibile. În prezent, există o tendință de reducere a probabilității deceselor premature din cauza bolilor netransmisibile. Cu toate acestea, bolile netransmisibile și BPOC ca component al lor rămân a fi o problemă urgentă pe glob și în Republica Moldova. Rata mortalității din BPOC în Republica Moldova depășește acest indicator din aproape toate țările Euroregiunii.

**Cuvinte-cheie:** boli netransmisibile, BPOC, mortalitate, prognostic.

### Summary. The problem of mortality from non-communicable diseases in the world and in the Republic of Moldova

*Purpose:* Study of actual mortality from non-communicable diseases and determining the place of COPD in its structure in 47 countries of the Euroregion, including the Republic of Moldova - a country with limited resources.

*Material and methods:* Analysis of personal experience, official statistics (www.statistica.md, www.who.int) and scientific publications selected from medical information databases (MEDLINE, EMBASE, etc.).

*Results and conclusions:* The absolute number of registered deaths in the world and in the Republic of Moldova is caused by non-communicable diseases. Currently there is a tendency to reduce the likelihood of premature death from non-communicable diseases. Nevertheless, non-communicable diseases and COPD as their component remain an urgent problem in the world and in Republic of Moldova. The mortality rate from COPD in the Republic of Moldova exceeds from in almost all the countries of the Euroregion.

**Key-words:** noncommunicable diseases, COPD, mortality, prognosis.

### Резюме. Проблема смертности от неинфекционных заболеваний в мире и Республике Молдова

*Цель:* Изучение актуальной смертности от неинфекционных заболеваний и определение места ХОБЛ в ее структуре в 47 странах Еврорегиона, включая Республику Молдову - страну с ограниченными ресурсами.

*Материалы и методы:* Анализ собственного опыта, данных официальной статистики (www.statistica.md, www.who.int) и научных публикаций, отобранных из баз данных медицинской информации (MEDLINE, EMBASE и др.).

*Результаты и выводы:* Абсолютное число зарегистрированных смертей в мире и в Республике Молдова вызвано неинфекционными заболеваниями. В настоящее время отмечается тенденция к снижению вероятности преждевременной смерти от неинфекционных заболеваний. Тем не менее, неинфекционные заболевания и COPD как их компонента, остаются актуальной проблемой в мире и в Республике Молдова. Показатель смертности от ХОБЛ в Республике Молдова превышает таковой практически во всех странах Еврорегиона.

**Ключевые слова:** неинфекционные заболевания, ХОБЛ, смертность, прогноз.

**Introducere.** Bolile netransmisibile (BNT) - un grup de maladii, care includ diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, cancerul, bolile respiratorii cronice și tulburările mintale – cauzează 86% din decese și 77% din povara bolilor în Regiunea Europeană OMS. Peste  $\frac{4}{5}$  decese cauzate de boli netransmisibile din lume sunt recrutate din țări cu resurse limitate.

**Scopul.** Studiarea mortalității actuale din boli ne-

transmisibile și determinarea locului BPOC în structura a 47 țări din Euroregiune, inclusiv în Republica Moldova - țară cu resurse limitate.

**Materiale și metode.** Analiza experienței personale, datelor statistice oficiale (www.statistica.md, www.who.int) și publicațiilor științifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE etc.).

Tabelul 1

## Ratele de mortalitate standardizată după vârste pentru bolile netransmisibile

	Total		Bărbați		Femei	
1	Turkmenistan	823,4	Kazahstan	1030,9	Turkmenistan	684,6
2	Kazahstan	787,9	Turkmenistan	1005	Kazahstan	626,1
3	Kârgâzstan	771,4	Kârgâzstan	990,2	<b>Moldova</b>	<b>619,1</b>
4	<b>Moldova</b>	<b>788</b>	Georgia	981,9	Tadjikistan	618,5
5	Georgia	749,1	<b>Moldova</b>	<b>974,1</b>	Kârgâzstan	610,4
6	Tadjikistan	704	Rusia	926,6	Georgia	577,7
7	Uzbekistan	687,4	Ucraina	923,6	Uzbekistan	576,1
8	Ucraina	677,9	Belarus	906,7	Azerbaidjan	541,5
9	Rusia	659,7	Uzbekistan	828,9	Macedonia	525,9
10	Azerbaidjan	655,5	Bulgaria	806	Ucraina	514,3
...	...	...	...	...	...	...
57	Elveția	285,4	Elveția	343,2	Franța	222,7

**Rezultate și discuții.** Anual pe glob din boli netransmisibile decedează 41 mln de oameni, ce reprezintă 71% din toate decesele. În structura deceselor din bolile netransmisibile cea mai mare pondere revine bolilor cardio-vasculare, apoi maladiilor oncologice, bolilor pulmonare cronice și diabetului zaharat. În structura bolilor netransmisibile, până la 10% îl ocupă bolile pulmonare cronice, în special, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), din care pe glob decedează la fiecare 5 minute ~100 de oameni. Peste 90% din decesele provocate de BPOC revin țărilor cu venituri mici și medii.

O imagine similară este observată și în Republica Moldova, unde numărul absolut de decese înregistrate în țară este cauzat de boli netransmisibile (vezi tabelul 1). Astfel, dintre cele 47000 de decese înregistrate în Republica Moldova în anul 2016, 42200, sau 90%, au fost cauzate de boli netransmisibile. Ce ține de structura deceselor per gen, femeile au predominat oarecum asupra bărbaților (respectiv 21600 și 20600). În același timp, în grupul de la 30 la 70 de ani, riscul de decese premature la bărbați a fost de două ori mai mare decât la femeii (respectiv 34% și 17%).

În structura mortalității din boli netransmisibile în Republica Moldova, cea mai mare pondere este atribuită bolilor cardiovasculare, din care au decedat 24898 de persoane. Urmează cancerul (6330 cazuri), bolile respiratorii cronice (844 cazuri) și diabetul zaharat (422 cazuri), precum și alte boli (9706 cazuri). Astfel, primele patru grupe de boli au constituit  $\frac{3}{4}$  din toate decesele cauzate de boli netransmisibile, inclusiv și din bolile respiratorii cronice, în special din BPOC - 2% (vezi figura 1).

Anual pe glob, peste 7,2 mln de oameni decedează din cauza expunerii la tutun, se estimează că această cifră va crește. BPOC este afecțiune respiratorie progresivă, invalidantă și se consideră a fi cea mai importantă boală respiratorie la nivel global. Anterior, s-a estimat că BPOC se va plasa pe locul 5 în sarcina globală a bolilor și va deveni a 3-a cauză de deces până în 2020. Conform datelor Impactului Global al Maladiilor (Global Burden of Disease), 3,2 milioane de oameni din lume au decedat din cauza BPOC în 2016, acest indicator este cu 11,9% mai mare decât în 1990.

Ultimul deceniu mortalitatea din BPOC în Re-

Cardiovascular diseases	59%
Cancers	15%
Injuries	6%
Communicable, maternal, perinatal and nutritional conditions	4%
<b>Chronic respiratory diseases</b>	<b>2%</b>
Diabetes	1%
Other NCDs	13%

**NCDs are estimated to account for 90% of all deaths**

Figura 1. Mortalitatea proporțională din boli netransmisibile (NCD) în Republica Moldova [4].

publica Moldova s-a modificat ondulator cu tendință spre micșorare de la 33,6 în anul 2007 până la 19,3 în anul 2017 ( $R^2=0,803$ ). Numărul deceselor din BPOC s-a redus cu 26,2%. Potrivit coeficientului general al mortalității din BPOC, Republica Moldova ocupa locul 18. Pentru evaluarea obiectivizată a acestei tendințe s-a petrecut analiza comparativă a indicatorilor mortalității standardizate după vârste. Ca rezultat s-a constatat că Republica Moldova ocupa locul 8 (23,3 la 100000 de persoane) după Turcia, Kârgâzstan, Danemarca, Marea Britanie, Irlanda, Ungaria și Norvegia după mortalitate din BPOC, și locul 2 (43,7) după Kârgâzstan pe mortalitate din BPOC la bărbați, ultima în Republica Moldova este de 3 ori mai mare decât la femei.

Potrivit analizei reviu-lui literaturii existente, bolile netransmisibile sunt în mare măsură prevenibile și sunt în legătură cu factorii de risc comuni, factorii fundamentali și posibilități de implicare. Distribuirea mai echitabilă a beneficiilor obținute din intervenții eficiente ar putea duce la îmbunătățiri semnificative ale sănătății și beneficii pentru economie în toate statele membre.

Analiza dinamicii mortalității premature din boli netransmisibile în Republica Moldova în anii 2000-2016, relevă tendințe liniare până la declinul acesteia. Dacă tendința descendentă va continua, până în 2025 se preconizează apropierea valorilor de ținte globale, iar riscul de deces prematur la femei ar putea fi chiar mai mic decât cel estimat de OMS.

Realizarea acestui pronostic va fi posibilă numai în condițiile aplicării eforturilor simultane în diferite direcții: dezvoltarea programelor de promovare a sănătății și de prevenire a bolilor la nivelul întregii populații; implicarea activă a grupurilor și a persoanelor cu risc sporit; acoperirea maximală a populației cu servicii de tratament și îngrijiri eficiente (elaborarea și implementarea protocoalelor clinice privind bolile netransmisibile, disponibilitatea medicamentelor și tehnologiilor disponibile publicului, orientate pentru tratamentul bolilor netransmisibile, complicațiilor acestora și corecția factorilor de risc modificabili); integrarea sistematică a politicilor și practicilor care vizează reducerea inegalităților în materie de sănătate.

### Concluzie

Numărul absolut de decese înregistrate pe glob și în Republica Moldova este cauzat de boli netransmisibile. În prezent, există o tendință de reducere a pro-

abilității de decese premature din boli netransmisibile. Cu toate acestea, bolile netransmisibile și BPOC ca o componentă a bolilor netransmisibile rămân a fi o problemă actuală pe glob și în Republica Moldova. Astfel, rata mortalității din cauza BPOC în Republica Moldova depășește acest indicator din aproape toate țările din Euroregiune. Cunoșcând problema impactului bolilor necomunicabile, în special a BPOC asupra sănătății publice, doar acțiunile complexe asupra factorilor de risc și factorilor determinanți ai acestora, combinate cu fortificarea sistemelor de sănătate care vizează îmbunătățirea prevenirii și controlului bolilor, vor îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu boli netransmisibile și vor reduce probabilitatea deceselor premature.

### Bibliografie

1. Action Plan for implementation of the European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2012-2016. WHO/Europe, 2012. 21 p.
2. Condratchi D., Pisarenco N., Pisarenco S. *Tendințele dinamicii pe termen lung a mortalității din BPOC în Republica Moldova*. Al 24-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie, or. Brașov, 5-8 octombrie 2016. Brașov, 2016. p. 78-79.
3. Condratski D., Pisarenco S. *COPD as a component of noncommunicable diseases and mortality related with it*. 3rd International Conference on Non-Communicable Diseases „Health risk factors and prevention of injuries and diseases”. June 5-7, 2019, Chisinau city. Chișinău, 2019, p. 102-103.
4. Noncommunicable diseases country profiles 2014. WHO, 2014. 210 p.
5. Pisarenco N., Condratski D., Pisarenco S. *Mortality from noncommunicable diseases in Republic of Moldova in present and future*. 3rd International Conference on Non-Communicable Diseases „Health risk factors and prevention of injuries and diseases”. June 5-7, 2019, Chisinau city. Chișinău, 2019, p. 103-105.
6. Prevention and Control of Noncommunicable diseases in the European Region: a progress report. WHO/Europe, 2014. 62 p.
7. Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: Guidelines for primary health care in low-resource settings. WHO, 2012. 72 p.
8. Report of the WHO/World Economic Forum on the common event „Prevention of non-communicable diseases at work with the help of diet and physical activity”. WHO/WEF, 2008. 47 p.
9. Report on the situation in the field of non-communicable diseases in the world 2014 „Achieving the nine global goals on NCDs, shared responsibility”. WHO, 2014. 16 c.

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ.

<sup>1</sup>Сергей ПОНОМАРЁВ, д.м.н., профессор,

<sup>1</sup>Лариса РУСАКОВА, д.м.н.,

<sup>1</sup>Сергей СТЕРЛИКОВ, д.м.н.,

<sup>2</sup>Владислав КОЛОМИЕЦ, д.м.н., профессор

<sup>3</sup>Станислав ЛИСОВСКИЙ

ФКУ НИИ ФСИН России

<sup>1</sup>Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

<sup>2</sup>Курский Государственный Медицинский Университет

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулёза»

### Резюме

*Актуальность:* Гендерные аспекты обеспечения здоровья заключенных связаны как с гендерно-обусловленной заболеваемостью, так и с гендерными особенностями совершённых преступлений. Изучение гендерных особенностей туберкулеза помогает создать оптимальные условия для его профилактики и лечения.

*Методы:* изучена эпидемиология туберкулеза и результаты лечения заключенных мужского и женского пола в исправительных учреждениях Российской Федерации в течение 12 лет (2006–2017 годы).

*Результаты:* Число новых случаев туберкулеза среди заключенных-мужчин за период наблюдения сократилось в 2,4 раза (с 1389,8 до 559,0 на 100 000), тогда как среди женщин - только в 1,7 раза (с 480,2 до 289,9 на 100 000). Распространенность туберкулеза среди заключенных-мужчин снизилась в 1,7 раза (с 6 020,7 до 3 466,0 на 100 000), в то время как среди женщин она не изменилась (2104,6 и 2148,4). Соотношение мужчин и женщин (М/Ж) уменьшилось с 2,9 до 1,7. Распространенность ТБ/ВИЧ среди заключенных-мужчин увеличилась в 3,0 раза (с 313,6 до 939,1 на 100 000), а среди женщин - в 7,9 раза (со 152,4 до 1206,2 на 100 000). Соотношение М/Ж уменьшилось с 2,1 до 0,8. Рецидивы туберкулеза среди заключенных, которые успешно завершили лечение туберкулеза менее двух лет назад, в течение всего периода наблюдения, среди заключенных мужчин были в два раза выше, чем у женщин (в среднем 12 лет для 10,6% и 5,3%,  $p < 0,01$ ). Показатель клинического излечения варьировал у мужчин - заключенных с 36,3% до 45,9%, а у женщин - с 44,0% до 66,0%. В среднем за 12 лет у женщин он был в 1,3 раза выше, чем у мужчин (40,8 и 51,5,  $p < 0,01$ ).

*Заключение.* Несмотря на высокую частоту успешного лечения и меньшую частоту ранних рецидивов среди заключенных женщин, у них нет выраженной тенденции к снижению заболеваемости туберкулёзом, которая имеется у заключенных мужчин. Это объясняется более высокой частотой ВИЧ-инфекции и ТБ/ВИЧ у женщин, что может быть связано с преимущественным характером совершаемых ими преступлений – незаконным оборотом наркотиков.

**Ключевые слова:** Гендерные особенности, туберкулёз, пенитенциарные учреждения

### Summary. Gender aspects of tuberculosis in the prisons of the Russian Federation

*Background:* Gender aspects of ensuring prisoners' health are related both to gender-specific morbidity and gender-related crime. Studying the gender characteristics of tuberculosis helps to create special conditions for its prevention and treatment.

*Methods:* It was studied the epidemiology of tuberculosis in male and female prisoners in the Russian Federation (excluding pre-trial detention facilities) for a 12-year period (2006-2017).

*Results:* The number of new cases of TB among male prisoners during the observation period decreased by 2.4 times (from 1389.8 to 559.0 per 100,000), while among women it was only 1.7 times (from 480.2 to 289.9 per 100,000). The TB prevalence in male prisoners declined 1.7 times (from 6,020.7 to 3,646.0 per 100,000) while for women it did not change (2,104.6 and 2,148.4). Male/female (M/F) ratio decreased from 2.9 to 1.7. TB/HIV prevalence among male prisoners increased by 3.0 times (from 313.6 to 939.1 per 100,000) while among women it increased by 7.9 times (from 152.4 to 1206.2 per 100,000). M/F ratio decreased from 2.1 to 0.8. TB relapses among prisoners who successfully completed TB treatment less than two years ago, during the entire observation period, in male prisoners were twice as high as women (an average of 12 years for 10.6% and 5.3%,  $p < 0,01$ ). The treatment success rate varied for male prisoners from 36.3% to 45.9%, and for women from 44.0% to 66.0%. On average, over 12 years in women it was 1.3 times higher than in men (40.8 and 51.5,  $p < 0,01$ ).

*Conclusion.* Despite the high frequency of successful treatment and the lower frequency of early relapses among women prisoners, they do not have a pronounced tendency to reduce the incidence of tuberculosis that men have prisoners. This is due to the higher incidence of HIV infection and TB/HIV among women, which may be due to the prevailing nature of the crimes they commit – drug trafficking.

**Key-words:** Gender characteristics, tuberculosis, penitentiary institutions

Заклученные относятся к категории населения, высоко уязвимой к туберкулёзу. Зарегистрированный в тюрьмах уровень распространённости ТБ практически в 100 раз выше, чем распространённость среди гражданского населения [1]. Российская Федерация, наряду с остальными странами постсоветского пространства входят в число стран с наиболее высокой заболеваемостью туберкулёзом [2]. Женщины являются особо уязвимой категорией среди заключенных. Это обусловлено тем, что места лишения свободы не приспособлены для содержания женщин, которые составляют малую от числа заключенных [3], так и состоянием их здоровья вследствие особенностей совершаемых ими преступлений: чаще всего они осуждаются за преступления, связанные с незаконным оборотом наркотиков [4], имеют более высокий риск заболеваний, передающихся половым путём и ВИЧ – инфекции [5]. Закономерно ожидать у них и особенностей эпидемиологии туберкулёза, а также её динамики, чему и посвящается это исследование.

**Материалы и методы.** Использовали сведения из форм ведомственного статистического наблюдения уголовно-исполнительной системы (УИС) Российской Федерации: туб-4, ФСИН-6. С целью исключения искажающего эпидемиологические показатели фактора следственных изоляторов, через которые проходит существенное число подозреваемых, изучали статистическую информацию только по исправительным учреждениям.

Показатель заболеваемости туберкулёзом мужчин и женщин рассчитывался как отношение числа новых случаев туберкулёза к 100 000 среднесписочным мужчин и женщин, соответственно. Показатель распространённости туберкулёза (в том числе – туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией – ТБ/ВИЧ) рассчитывался как число мужчин и женщин с активным туберкулёзом к 100 000 среднесписочным мужчин и женщин, соответственно. Отношение мужчин к женщинам (М/Ж) рассчитывалось как отношение числа мужчин с активным туберкулёзом на окончание отчётного года к аналогичному числу женщин. Доля ТБ/ВИЧ рассчитывалась как процентное отношение числа состоящих на окончание года больных ТБ/ВИЧ к числу всех больных туберкулёзом. Частота рецидивов туберкулёза среди мужчин и женщин рассчитывалось процентное отношение числа случаев рецидива туберкулёза к среднесписочному числу больных туберкулёзом мужчин и женщин, излеченных от него в течение последних двух лет. Показатель клинического излечения рассчитывался как число пациентов (мужчин и женщин), успешно завершивших лечение, по отношению к среднесписочной численности больных туберкулёзом мужчин и женщин, соответственно.

Был выбран максимально доступный (12-летний) период наблюдения. Для показателей рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ), границы которого на графиках показаны серыми линиями.

**Результаты.** Динамика показателей заболева-

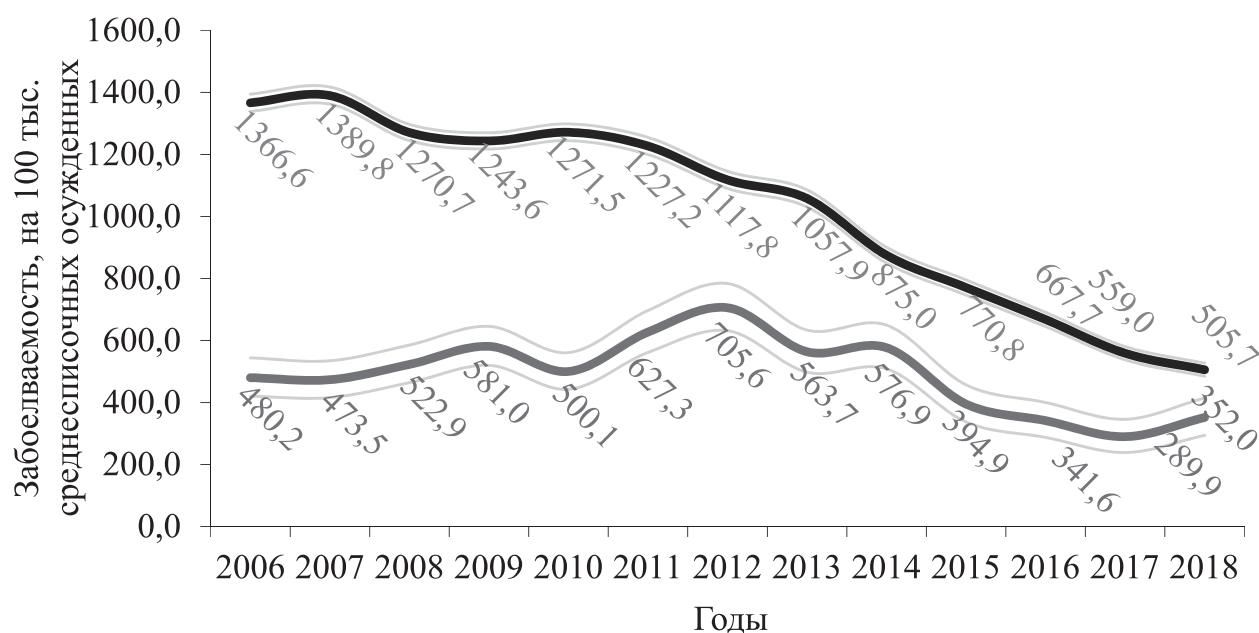


Рисунок 1. Динамика показателя заболеваемости туберкулёзом осужденных мужчин и женщин.

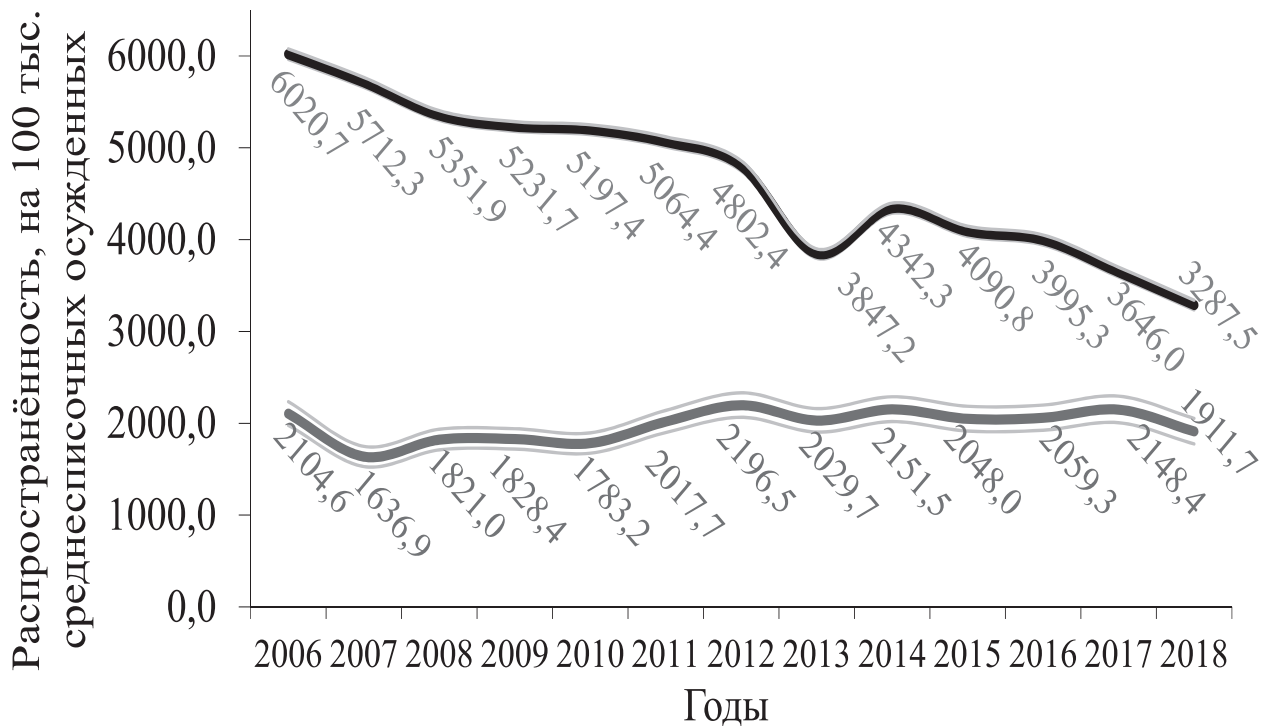


Рисунок 2. Динамика показателя распространённости туберкулёза осужденных мужчин и женщин.

емости и распространённости туберкулёза показана на рис. 1 и 2.

Эпидемиологический переход, выразившийся в существенном (в 2,4 раза) снижении заболеваемости туберкулёзом мужчин, гораздо в меньшей степени затронул женщин, среди которых показатель снизился всего лишь в 1,7 раза. Распространённость туберкулеза среди заключенных - мужчин снизилась в 1,7 раза, в то время как среди женщин она практически не изменилась. Соотношение распространённости туберкулёза у мужчин и женщин (М/Ж) уменьшилось с 2,9 до 1,7. Такая

динамика показателей обусловлена различной динамикой туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией - ТБ/ВИЧ (рис. 3).

Распространённость ТБ/ВИЧ росла как среди мужчин, так и среди женщин, однако среди заключенных - мужчин увеличилась в 3,0 раза (с 313,6 до 939,1 на 100 000), а среди женщин - в 7,9 раза (со 152,4 до 1206,2 на 100 000). Соотношение М/Ж уменьшилось с 2,1 до 0,8. Доля ТБ/ВИЧ среди больных туберкулёзом на окончание отчётного года среди мужчин выросла с 5,2 до 20,9%, а среди женщин - с 7,2 до 54,5%.

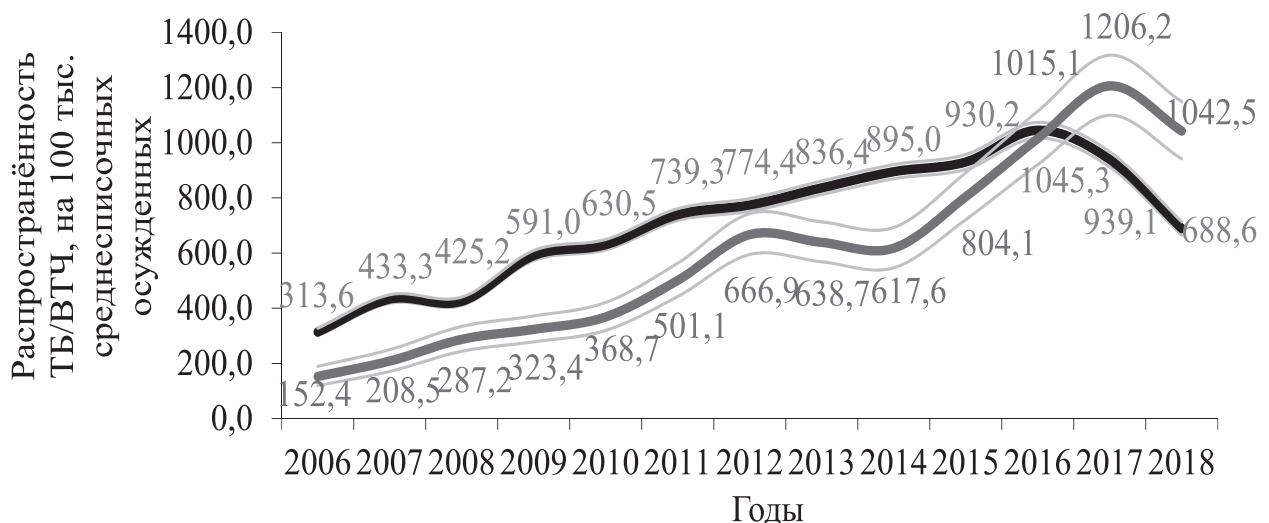


Рисунок 3. Динамика показателя распространённости ТБ/ВИЧ среди осужденных мужчин и женщин.



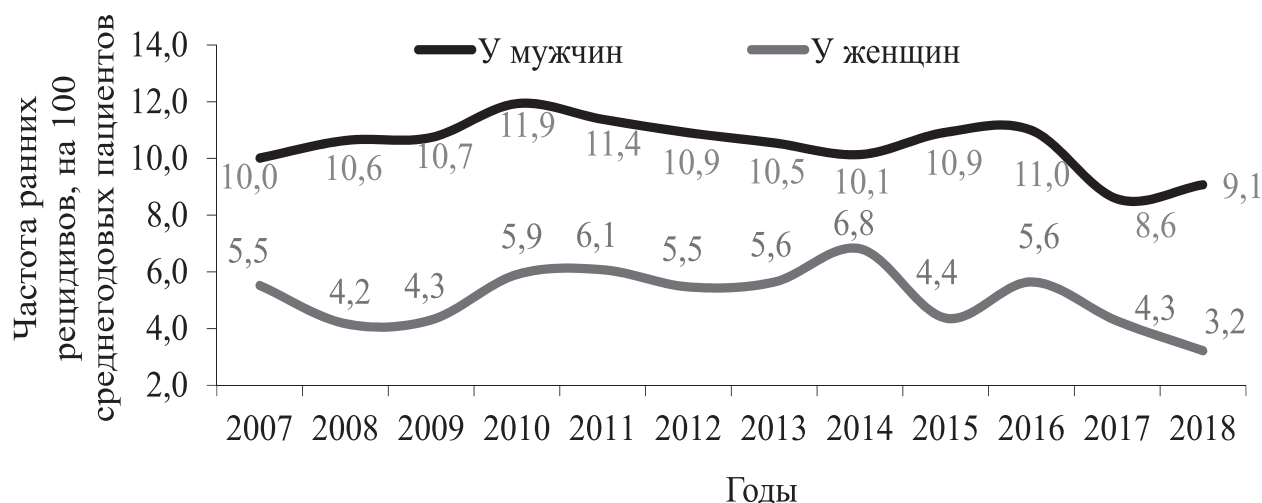


Рисунок 4. Частота ранних рецидивов среди пациентов, излеченных от туберкулёза в течение последних двух лет.

Важным показателем, отражающим успех лечения и дальнейшие реабилитационные мероприятия среди больных туберкулёзом, является показатель частоты ранних рецидивов, которые возникли в течение последних двух лет после успешного излечения от туберкулёза (рис. 4).

Рецидивы туберкулеза среди заключенных, которые успешно завершили лечение туберкулеза менее двух лет назад, в течение всего периода наблюдения, среди заключенных мужчин были в два раза выше, чем у женщин (в среднем 12 лет для 10,6% и 5,3%,  $p < 0,01$ ). Большая доля ТБ/ВИЧ у женщин не оказала решающего влияния на частоту рецидивов у них, которая была относительно постоянной.

Показатель клинического излечения туберкулёза у мужчин и женщин представлен на рис. 5.

Показатель клинического излечения варьировал у мужчин - заключенных с 36,3% до 45,9%, а

у женщин - с 44,0% до 66,0%. В среднем за 12 лет у женщин он был в 1,3 раза выше, чем у мужчин (40,8% и 51,5%,  $p < 0,01$ ). По-видимому, большая частота клинического излечения среди женщин, а также меньшая частота рецидивов туберкулёза у них связана с большей их приверженностью к лечению даже в условиях пенитенциарной системы. Тем не менее, это предположение нуждается в дальнейшем изучении.

**Выводы.** В отличие от заключенных - мужчин, у заключенных - женщин тенденция к снижению заболеваемости туберкулёзом менее выражена, а тенденция к снижению распространённости туберкулёза отсутствует. Это объясняется более высокой частотой ВИЧ-инфекции и ТБ/ВИЧ у женщин, что может быть связано с преимущественным характером совершаемых ими преступлений – незаконным оборотом наркотиков. Вместе с тем, рост ТБ/ВИЧ не оказывает

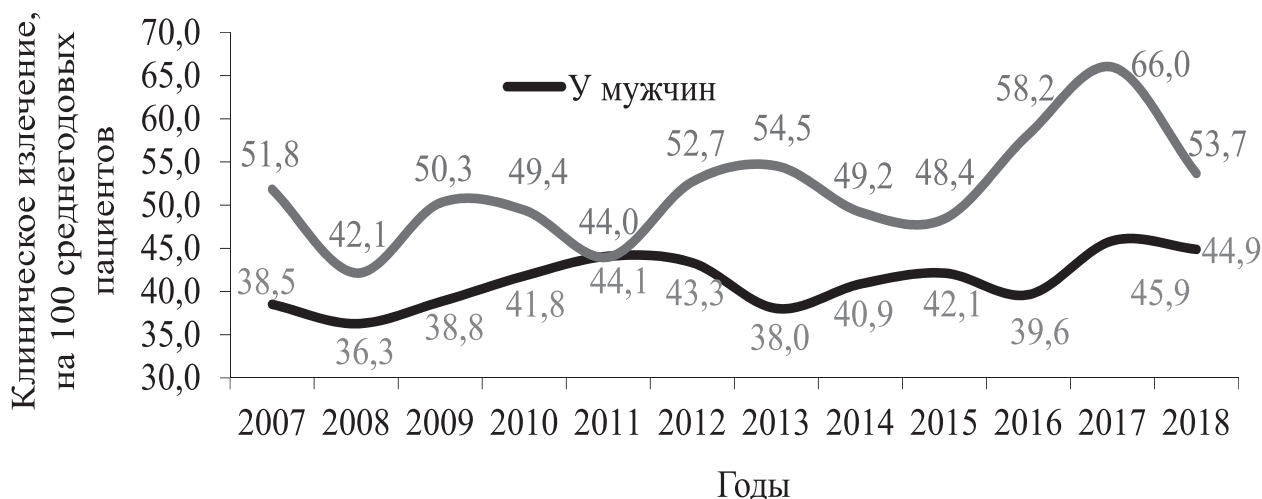


Рисунок 5. Показатель клинического излечения больных туберкулёзом мужчин и женщин.

существенного воздействия на показатели частоты рецидивов туберкулёза и клинического излечения женщин. Это может быть связано с большей приверженностью осужденных женщин к лечению.

### Литература

1. Туберкулёз в тюрьмах. URL: [https://www.who.int/tb/challenges/prisons/story\\_1/ru/](https://www.who.int/tb/challenges/prisons/story_1/ru/)
2. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe, 2019. ECDC, 2017.
3. Walmsley R. *World female imprisonment list*. London, International Centre for Prison Studies, 2006.–245 с.
4. A. Ayirolimeethal, G. Ragesh, J.M. Ramanujam, B. George. *Psychiatric morbidity among prisoners*. Indian J. Psychiatry. 2014;56(2):150–153.
5. El Ghrari K., Terrab Z., Benchikhi H., Lakhdar H., Jroundi I., Bennani M. *Prevalence of syphilis and HIV infection in female prisoners in Morocco*. Eastern Mediterranean Health Journal. 2007;13(4):774-779.

## STUDII ȘI SINTEZE

## STUDY OF THE POSSIBILITY OF IMPROVING THE DIFFERENTIATION OF LATENT AND ACTIVE TUBERCULOSIS INFECTION

Zyifi KADIMOVA, Ph.D, MD

Azerbaijan Medical University, Department of Lung Diseases.

**Summary**

Latent TB infection (LTI)-asymptomatic nontransmissible tuberculosis infection with hidden persistence of *M.tuberculosis* in host organism. The problem of detection of latent tuberculosis infection is very urgent and difficult task. 140 individuals suspected of tuberculosis were examined using conventional clinical and laboratory methods of examination, setting skin immunological reactions to detected delayed hypersensitivity- tuberculin skin test (TST) and Diaskintest (DST). All the patient underwent determination of total antibodies to *M.tuberculosis* by ELISA. According to the data of examination 97 individuals were found to have latent tuberculosis infection and 43-different forms of pulmonary tuberculosis. Based on the results of the study it can be argued that: 1) The use of DST allows more accurately differentiate latent tuberculosis infection and its activation. 2) Detection of total antibodies to MBT in the range 0,14-2,28 UOD is typical for persons with latent tuberculosis infection. 3) Determination of anti-TB antibodies and their level by ELISA can serve as an additional criterion for the diagnosis of tuberculosis and determine the activity of tuberculosis infection. 4) With the exception of the local form of tuberculosis, persons with positive DST, with the level of anti-TB antibodies in the range 0,14-2,28 UOD and with the syndrome of General disorders should be considered as patients with a borderline condition who need preventive anti - tuberculosis chemotherapy.

**Key words:** latent tuberculosis infection, skin tuberculin tests, Diaskintest, anti-tuberculosis antibodies.

**Резюме. Изучение возможности усовершенствовании дифференциации латентной и активной туберкулезной инфекции**

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) –асимптоматичная нетрасмиссивная туберкулезная инфекция со скрытой персистенцией. *M.tuberculosis* в организме человека. Дифференциация ЛТИ и активного туберкулеза все еще остается довольно сложно разрешаемой проблемой. 140 лиц с подозрением на туберкулез были комплексно обследованы с применением общепринятых клинико-лабораторных методов обследования, а так же проведения кожного туберкулинового теста (TST) и Диаскинтеста (DST). Качественного и количественного определения суммарных противотуберкулезных антител методом ИФА. По результатам обследования у 97 лиц была выявлена ЛТИ, у 43 - различные формы туберкулеза легких. Основываясь на результатах исследования можно утверждать что:

1) Применение DST позволяет более точно дифференцировать ЛТИ и ее активизацию. 2) У лиц с ЛТИ выявляются суммарные ПТА в диапазоне 0,14-2,28 ед. ОП. 3) Определение уровня ПТА методом ИФА может служить дополнительным критерием активности туберкулезной инфекции. 4) При исключении локальной формы туберкулеза, лица с положительным DST с уровнем ПТА в диапазоне 0, 14- 2,28 ед. ОП и синдромом общих нарушений должны рассматриваться, как пациенты с пограничным состоянием, которым необходимо проводить превентивную противотуберкулезную химиотерапию.

**Ключевые слова:** латентная туберкулезная инфекция, кожный туберкулиновый тест, Диаскинтест, противотуберкулезные антитела.

**Introduction.** In many countries, regardless of the level of economic development, the incidence of tuberculosis is increasing, so that tuberculosis can be classified as a resurgent infection (1).

Latent tuberculosis infection is a reservoir of future tuberculosis, the problem of detection of latent tuberculosis infection is a very urgent and difficult task (2,3,4,5).

Latent TB infection (LTI)-asymptomatic non-transmissible tuberculosis infection with hidden persistence of *Mycobacteria* in the host organism [2,6]. The phenomenon of persistence of bacteria caus-

es an increased interest around the world [2,3,4, 5,7,8,9,10]. The problem of differentiation of latent and active TB is very important, but difficult and not yet completely solvable [6,11]. According to the World Health Organization (WHO), one third of all humanity has LTI 5-20% of those infected there is a risk of development of active tuberculosis (TB) during their lifetime and in the majority of cases TB develops in 2-5 years of infection [8,12]. The gap between infection and the development of tuberculosis is unique for contagious disease [9,13]. Thus, the LTI is a tank of the future TB. Infection control

(measures to reduce the incidence, early diagnosis and treatment) is the most important strategy to combat TB. The decrease in the number of people infected with *M.tuberculosis* and preventing new cases of disease is achieved by preventive therapy of persons with LTI [10, 11, 12,14,15,16]. Therefore for infection control should be more clearly delineate a the range of persons with LTI in the need of preventive therapy. The main methods of determination LTI are tuberculin tests revealing delayed type hypersensitivity. It is believed that the only convincing evidence of the presence of MBT in the body before the development of local changes is the reaction of delayed hypersensitivity, determined by skin test using tuberculin (13,14,17,18). For carrying out the reaction using PPD (purified protein derivative). However, the PPD contains more than 200 antigens derived from *M. bovis* and *M.humanus*, a part of these antigens locate in other non-tubercular mikobacteria. For this reason, a positive test can be registered not only in case of MBT infection, but also in, nontuberculous mycobacteria infection as well as a certain period after BCG vaccination [15,16,17,19,20,21].Decording of *M. tuberculosis* genome [18] permit to use separate specific MBT proteins for diagnosis of tuberculosis. In the genome of the MBT around 4000 proteins coded and genes profile expressed at different stages of infection can vary [19, 20, 21, 22, 23,24,25,26,27]. The two most widely used for diagnostic purposes antigens ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target 6) and CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10) encoded in the zone of RD1 *M. tuberculosis* genome and, they express when reproduction of *Mycobacteria* and absent in *m. bovis* BCG and most non-tuberculosis *Mycobacteria*. They are related to the virulence of *M. tuberculosis* [28,29,30,31,32]. These antigens have been used to create diaskintest (tuberculous recombinant allergen) that represents a complex of recombinant protein CFP-10 and ESAT-6 produced genetically modified culture of *Escherichia Coli* BL-21 (DE3)/p CFP-ESAT and destined for intradermal test with the purpose of revealing delayed-type hypersensitivity [32,33,34,35]. The active stage of tuberculosis is characterized by intensive production of anti- TB antibodies, which can be detected by enzyme immunoassay in a month from the beginning the of activation of mycobacteria. The high specificity and sensitivity of the test is achieved by the use of specific antigens for *M.tuberculosis*, which excludes false positive results in vaccinated and infected with other bacteria.

**The purpose of the study.** The aim of the study is finding the objective indicators (other than tuberculin test and history data)to identify LTI and to compare

the diagnostic possibilities of tuberculin intradermal tests (TST) and allergen tuberculous recombinant-diaskintest (DST) to identify activation of LTI and determination of the titer of antibodies to MBT antigens in persons with latent tuberculosis infection and in patients with tuberculosis, their comparative analysis.

**Materials and methods.** We examined 140 individuals suspected of tuberculosis of these, among 140 study were 81 males and 59 females aged from 2 to 17 years old, the average age of  $8.7 \pm 0.4$  years old. All have carefully assembled histories, clinical and x-ray examination, explored the peripheral blood (complete blood count) and sputum examination on the presence of AFB. 97 individuals suspected according to the clinical, radiological, laboratory data and results of skin immunological test reactions were to found to have latent tuberculosis infection, and 43-different forms of pulmonary tuberculosis. Detection of cellular immune response carried out using diaskintest based on an evaluation of delayed-type hypersensitivity. We used the intradermal injection of diaskintest at a dose of 2mkg in 0.1 ml, containing ESAT6-CFP-10 (Lecco, Russia) present in virulent strains of *Mycobacterium tuberculosis*. The reaction was visually evaluated after 72 h and was measured the size of induration in millimetres. The result was considered negative in the absence of infiltration, doubtful if hyperemia without infiltration, positive if there is infiltration (papules) of any size, hyperergic-when the diameter of infiltration 15 mm and more, formation vesicle and necrosis and (or) the presence of lymphangitis, lymphadenitis. For the evaluation of delayed-type hypersensitivity also conducted intradermal tuberculin test (routine method).TST and DST was carried out in parallel at 100 persons and at 40-only DST.

All the patients underwent qualitative and quantitative determination of total antibodies to *M.tuberculosis* in serum by ELISA. Tuberculosis antibodies were detected using a set of "AT-Ty6-Бест" on the enzyme immunoassay "Bioscreen-500" (USA).

All the observed persons showed some signs of the syndrome of General disorders (intoxication), which was characterized by pale skin decreased tissue turgor, periorbital cyanosis, body weight deficiency, decreased appetite, General malaise. In individuals with positive DST (62- 44,3%) they were more numerous and pronounced.

Statistic calculating of data performed using computer programs Microsoft Excel for Windows, Statistica.

**Results and discussion.** During the research of skin immune tests (TST and DST) carried out in par-

allel it was found that  $99.0 \pm 1.0\%$  of examined persons may be considered infected. Only one TST reaction was doubtful (4 mm diameter papule formation). Hyperergic reaction to tuberculin intradermal injection has evolved from  $19.0 \pm 3.9\%$  surveyed, papule with the formation of vesicles from  $5.0 \pm 2.2\%$ . At the same time, positive reaction to the DST was detected only in  $25.0 \pm 1.0\%$  of the surveyed hyperergic reaction in  $16.0 \pm 3.7\%$ . In  $75.0 \pm 4.3\%$  surveyed reaction to DST was negative.

Table 1.

**Results of skin immune tests (TST and DST) carried out in parallel.**

The severity of reaction	TST n = 100	DST n = 100
Positive	$99.0 \pm 1.0\%$	$25.0 \pm 1.0\%$
Hyperergic	$19.0 \pm 3.9\%$	$16.0 \pm 3.7\%$
With the formation of vesicles	$5.0 \pm 2.2\%$	$3.0 \pm 1.7\%$
Doubtful	$1.0 \pm 1.0\%$	0.0%
Negative	0.0%	$75.0 \pm 4.3\%$

As a result, a comprehensive clinical-radiological and laboratory study among surveyed revealed 3 patients with tuberculosis. In 17 years old patients, TST-doubtful (papule with diameter of 4 mm) DST-hyperergic reaction (papule with a diameter of 17 mm), complaining of weakness, loss of appetite, productive cough, radiographically changes were identified, allowing diagnosis "infiltrative tuberculosis in the phase of destruction", in the sputum AFB+. In 14 years old patient DST positive with the formation of papule (diameter of 10 mm) and a negative TST tuberculose mesenteric adenitis was identified. And finally, 16 years old patient, with hyperergic DST (papule-18 mm with vezikule) and hyperergic TST (17 mm papule) identified tuberculosis of cervical lymph nodes. Significantly less positive reaction to the DST ( $25.0 \pm 4.3\%$ ) than the TST ( $99.0 \pm 1.0\%$ ) have surveyed possible because, as shown above, the DST identifies the intensification of latent TB infection as antigens presented in DST expressed when reproduction of Mycobacteria and associated with virulence of the MBT. Match results of TST and DST was determined largely by the hyperergic reactions (9 people). Interest results of TST (papule with a diameter of 4 mm) and with a diameter of 14 mm papules formation on DST from patient with infiltrative pulmonary tuberculosis in the phase of destruction. Thus, we have got several contradictory data necessitate further investigation with a view to a comparative analysis of

the effectiveness of two skin immunologic tests in detecting latent TB infection and its activation is necessary.

It was found that in persons without clinical and radiological signs of active tuberculosis, the level of antibodies determined by the optical density was greater than 0, 14 units (negative) and less than 2, 28 units (positive), in the range from 0, 27 to 1, 36 units. In patients with tuberculosis, the level of optical density varied between 2,5 units (positive) and 2,83 units (positive). Thus, at the detection of latent tuberculosis infection, along with convention research methods, it is possible to use the detection of total antibodies to M.tuberculosis in the range of 0,14-2,28 UOD (units of optical density). Taking in account the above mentioned high specificity and sensitivity of the test it can be assumed that this methods of examination can be successfully used in distinguishing the active and latent course of tuberculosis infection. The syndrome of General disorders revealed in the examined persons, taking into account the level of antituberculosis antibodies, can be interpreted as a set of symptoms of tuberculosis intoxication, with the consequents need for preventive measure, one of which is the appointment of preventive chemotherapy to these persons.

**Conclusion.** So, detection of total antibodies to MBT in the range 0,14-2,28 UOD is typical for persons with latent tuberculosis infection.

Determination of anti-TB antibodies and their level by ELISA can serve as an additional criterion for the diagnosis of tuberculosis and determine the activity of tuberculosis infection.

The results of ELISA on the determination of anti-TB antibodies can be used to confirm the tuberculosis etiology of the syndrome of General disorders.

In all patients with tuberculosis the results of DST was positive, so diaskintest can be used as one of the indicators of latent tuberculosis infection and its activation.

With the exception of the local form of tuberculosis, persons with positive DST, with the level of anti-TB antibodies in the range 0,14-2,28 UOD and the syndrome of General disorders should be considered as patients with a borderline condition who need preventive anti tuberculosis chemotherapy.

### References

- Berlin L., *Tuberculosis: resurgent disease, reviewed liability*. AJR Am.J. Roentgenol, 2008, V.190 (6), p.1438-1444
- Maertzdorf J.Weiner J.3 rd, Kaufmann S.H. *Enabling biomarkers for tuberculosis control*. Int. J.Tuberc. Lung Dis., 2012, v. 16(9), p.1140-1148
- Vander Werf M.J., Blasi F., Giesecke J.Miglio-

- ri G.B. *Lessons Learnt Europe on tuberculosis Surveillance, outbreaks and BCG Vaccination in 2011*. Eur.Respir.J.2013, v.41 (4), p.767-771
4. Rieder H.L. *Intervention for tuberculosis control and elimination*. Int. Union Against Tub.Lung Dis.-Paris, 2002
  5. Trajman A., Steffen R.E. Menzies D., *Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin test. Testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection*. An overview of the evidence. Pulmon.Med.2013-Article ID 601737
  6. Hartman- Adams H., Clark K., Juckett G. *Update on Latent Tuberculosis Infection* Am.Tam.Physician. 2014 Jun 1; 89 (II): 889-896
  7. Andersen P., Doherty T., Sorensen A. et.al. *The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted?* Trends Mol.Med.2007.-Vol 13-p.175-182
  8. Menzies D., Pai M., Comstock G. *Meta analysis: New test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research march//* Ann.Intern.Med. 2007-Vol.146, №5.-p.340-354
  9. Suhail A. *Patogenesis, Immunology and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. Clin. Develop.Immunol.-Vol.2011, Article ID814943-18p.
  10. Young D.B. Gideon H.P., Wilkinson R.Y. *Eliminating latent tuberculosis*. Trends in Microbiol.2009.-Vol.17, №5.-p.183-188
  11. Maretzdrof J., Weiner Y., Kaufmann S.H.E. *Enabling biomarkers for tuberculosis control*. Inf. J. Tuberc. Lung. Dis.-2012.-Vol.16, №9,-p.1140-1148
  12. Global tuberculosis report / WHO, 2013, 306 p.
  13. Borisov S.E. *TB Diagnostics: opportunities and limits*. Probl. tubes 2001.№3, pp.5-9 (in Russian)
  14. Getahun H. Mattelli A., Abubakar I. et.al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. Eur.Repir.J.-2015,Vol.46, p.1563-1576
  15. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection WHO/ HTM/TB/ 2015.01 Geneva: World Health Organization, 2015
  16. Centers for Disease control and prevention. American Thoracic Society. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2000, v.49,p-1-51
  17. Neurmberger E., Bishai W.R., Grosset J.H. *Latent tuberculosis infection*. Seminars in Resp. And Critic// Care Med., 2004, v.25,3. P.317-336
  18. Van der Werf M.J. Blasi F. Giesecke Y., Migliori G.B. *Lessons learnt in Europe on tuberculosis surveillance, outbreaks and BCG vaccination in 2011*. Eur.Respir. J. 2013, V.41 (4), p.767-771
  19. Litvinov V., Makarova M.V, Krasnova M.A *Non-tubercular Mycobacteria* M.:MNES CB,2008, 256 p. (in Russian)
  20. Mitinskaya L.A. *Tuberculosis in children*. M.:reverentially, 2004, 1996 (in Russian).
  21. Tissot F., Zanetti G. Francioli P. et.al. *Influence of bacilli Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculosis skin test reaction: to what size?*. Clin Infect Dis., 2005, supply 15, v.40 (2), p.211-217
  22. Cole S., Brosch R., Parkhill Y. et.al. *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence*. Nature.-1998.-Vol.393 № 6685.-p.537-544.
  23. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. *The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted?* Trends. Mol. Med.-2007.-Vol.13, №5.p.175-182
  24. Behz M., Wilson M., Gill W. et.al. *Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray*. Science .-1999.-vol.284, p.1520-1523
  25. Covert B., Spencer Y., Orme I. et.al. *The application of proteomics in defining the T-cell antigens of Mycobacterium tuberculosis*. Proteomics-2001.-Vol.1.p.574-586
  26. Dillon D., Alderson M., Day C.et.al. *Molecular Characterization and human T-cell responses to a member of novel Mycobacterium tuberculosis mtb 39 gene family*. Infect.Immu.-1999.- Vol.67, p.2941-2950
  27. Shi L. North R., Gennaro M. *Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis in the mouse lung*. Infect. Immun.-2004.-Vol.72, №4.-p.2420-2424
  28. Dietrich Y., Agaard C., Leah R. et.al. (2005) *Exchanging ESAT with TB 10.4 in an Ag 85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT-based sensitive monitoring of vaccine efficacy*. Y. Imunol.-2005.-Vol.174-p.6332-6339
  29. Guinn K. Hickey M., Mathur S. et.al. *Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/ CFP-10 and for virulence of Mycobacterium tuberculosis*. Mol. Microbiol. 2004.-Vol.51.-p.359-370
  30. Harboe M., Oetting T., Wiker H. et.al. *Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG*. Infect.Immun.-1996.Vol.64.-p.16-22
  31. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et.al. *Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M.bovis*. Y.Bacteriol.-1996.-vol. 178.-p.1274-1282
  32. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et.al. *Correlation of ESAT-6 specific gamma interferon production with pathology in cattle following Mycobacterium bovis BCG vaccination against experimental bovis tuberculosis*. Infect. Immun. 2002.- Vol.70, p.3026-3032
  33. Kiselev V.I, Baranovski T.M, Pupyshev S.A., et all. *New skin test for TB Diagnostics based on recombinant protein ESAT-CFP*. Molecular medicine 2008, №4, pp.4-6 (in Russian).
  34. Kiselev V.I, Severin V.S., Perelman M.I., et all. *New biotechnology solutions in the diagnosis and prevention of tuberculosis infection*. Bulletin of the Research Institute of molecules med.2005.vol.5, pp.37-45 (in Russian)
  35. Motanova I.N., Zubov E.D *Value of tuberculin in detection of tuberculosis of the respiratory system in children of different age groups*. Pacific ocean magazine, 2012, №4, pp.69-71 (in Russian)

## АНАЛИЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОБЫ С АНТИГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ

Юлия ЯРОВАЯ<sup>1</sup>, Марина ЛОЗОВСКАЯ<sup>1</sup>, Елена ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>,  
Людмила КЛОЧКОВА<sup>1</sup>, Анна МОСИНА<sup>2</sup>, Геннадий СТЕПАНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФБГУ СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» МЗ РФ, Санкт-Петербург

### Резюме

Проанализированы варианты течения туберкулезной инфекции у 56 детей в возрасте от 2 до 14 лет, отрицательно реагирующих на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом). Выделено 3 группы: 1-ая – 28 детей, инфицированных МБТ– 50,0% наблюдений; 2-ая – 17 детей с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) – 30,4% наблюдений; 3-я группа – 11 пациентов с активным туберкулезом – 19,6% наблюдений. Всем детям проведено комплексное фтизиатрическое обследование с применением внутрикожных иммунологических проб Манту с 2ТЕ и Диаскинтест, по показаниям у ряда пациентов тестов *in vitro*: QuantiFeron test (QFT), тест T-SPOT.TB. Выявление туберкулезной инфекции у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест преобладало методом массовой туберкулинодиагностики у детей всех групп: в 1-ой группе – в 71,4 ± 8,7% случаев, во 2-ой группе – в 94,1 ± 5,9% случаев, реже у пациентов 3-ей группы – в 54,6 ± 15,0% случаев, что объясняется большой долей детей, выявленных по обращению с жалобами – 27,3 ± 13,4% пациентов,  $p < 0,05$ ). Заболевание туберкулезом протекало в виде осложненных форм первичного периода – в 45,5 ± 15,0% случаев, неосложненных форм – в 27,3 ± 3,4% случаев, генерализованных поражений – в 27,3 ± 13,4% случаев. Диагностика специфического поражения происходила в равной мере как в манифестные фазы воспаления: инфильтрации, инфильтрации и распада (45,5 ± 15,0% случаев), так и в фазы продолжающегося обратного развития (неполной кальцинации – в 45,5 ± 15,0% случаев), у одного ребенка было сочетание фаз инфильтрации и кальцинации (9,1 ± 8,7% случаев).

**Заключение:** у детей при отрицательных реакциях на пробу Диаскинтест необходима индивидуальная комплексная диагностика туберкулезной инфекции.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, Диаскинтест, аллерген туберкулезный рекомбинантный, проба Манту с 2ТЕ, туберкулин.

### Summary. Analysis of tuberculosis infection in children with negative results of the with a recombinant tuberculosis antigen

Variants of the course of tuberculosis infection in 56 children aged 2 to 14 years, negatively reacting to the test with allergen tuberculosis recombinant (Diaskintest) were analyzed. There were 3 groups: 1st – 28 children infected with MBT– 50.0% of cases; 2nd – 17 children with newly diagnosed residual post-tuberculosis changes (OPTI) – 30.4% of cases; 3rd group – 11 patients with active tuberculosis – 19.6% of cases. All the children underwent a comprehensive TB survey with the use of intradermal immunological Mantoux test with 2TE and Diaskintest, according to the testimony of a number of patients *in vitro* tests: QuantiFeron test (QFT), the test T-SPOT.TB. Detection of tuberculosis infection in children with negative results of the sample Diaskintest prevailed by tuberculinodiagnostics mass in children of all groups: in the 1st group – in 71.4 ± 8.7% of cases, in the 2nd group – in 94.1 ± 5.9% of cases, but in patients of the 3rd group less often – in 54.6 ± 15.0% of cases, which is explained by a large proportion of children identified by complaints – 27.3 ± 13.4% of patients,  $p < 0.05$ ). Tuberculosis disease occurred in the form of complicated forms of the primary period – in 45.5 ± 15.0% of cases, uncomplicated forms – in 27.3 ± 3.4% of cases, generalized lesions – in 27.3 ± 13.4% of cases. Diagnosis of a specific lesion occurred equally in the manifest phases of inflammation: infiltration, infiltration and decay (45.5 ± 15.0% of cases), and in the phase of ongoing reverse development (incomplete calcination – in 45.5 ± 15.0% of cases), one child had a combination of infiltration and calcination phases (9.1 ± 8.7% of cases).

**Conclusion:** in children with negative reactions to the Diaskintest requires individual comprehensive diagnosis of tuberculosis infection.

**Key words:** children, tuberculosis, Diaskintest, allergen tuberculosis recombinant, Mantoux test with 2TE, tuberculin.

Важную роль в раннем выявлении и своевременной диагностике туберкулезной инфекции у детей имеет иммунодиагностика. С целью массовой и индивидуальной иммунодиагностики применяют внутрикожные пробы: Манту с 2ТЕ и Диаскинтест (пробу с аллергеном туберкулезным

рекомбинантным – АРТ) [1,4,8]. Оценка динамики пробы Манту с 2ТЕ позволяет определить длительность поствакцинального иммунитета и время инфицирования МБТ (микобактериями туберкулеза) [4, 5], однако, вследствие ее недостаточной специфичности, не во всех случаях

достоверно подтверждает инфицирование [3, 6, 10]. Проба Диаскинтест выявляет активную туберкулезную инфекцию, так как АТР реагирует на наличие активно метаболизирующих МБТ в организме [1, 2]. Специфичность пробы с АТР в отношении активной туберкулезной инфекции составляет 100%, чувствительность – не ниже 80% [6]. По данным авторов, чувствительность пробы Диаскинтест зависит от бактериальной нагрузки на организм, активности туберкулезной инфекции, состояния иммунитета [2, 3, 4]. Наибольшая чувствительность пробы с АТР у детей и подростков наблюдается при диагностике активного туберкулеза и составляет 71,6 - 96,9%, после окончания курса противотуберкулезной терапии снижается до 78,3% [2, 4, 7]. У детей, инфицированных МБТ, чувствительность пробы Диаскинтест отмечается от 22,7% до 91,7% случаев, что зависит от наличия установленного туберкулезного контакта, сроков инфицирования туберкулезной инфекцией [2, 4, 7, 9]. В случае самопроизвольного излечения туберкулеза и диагностике спонтанно-сформированных остаточных посттуберкулезных изменений (ОПТИ) отрицательные результаты на пробу с АТР наблюдаются в 0 - 54,5% случаев [2, 4, 9]. Учитывая различные варианты течения туберкулезной инфекции у детей при отрицательных реакциях на АТР, ее анализ у данных детей является актуальным.

**Цель исследования** – анализ вариантов течения туберкулезной инфекции у детей с отрицательными реакциями пробы Диаскинтест.

**Материалы и методы исследования:** Проведен анализ 56 истории болезни детей в возрасте от 2 до 14 лет за период 2014-2018 годов, у которых по результатам углубленного фтизиатрического обследования диагностирована туберкулезная инфекция при отрицательных реакциях пробы Диаскинтест.

При диагностике туберкулезной инфекции использовались традиционные и современные методы фтизиатрического обследования. Для установления факта инфицирования МБТ оценивалась динамика пробы Манту с 2ТЕ с учетом критериев, указывающих на необходимость направления детей в противотуберкулезный диспансер для углубленного обследования [8]. В исследование не включались пациенты с длительной монотонной чувствительностью к туберкулину, чтобы исключить возможный длительный поствакцинальный иммунитет. Пациентам при отрицательных результатах пробы Манту с 2ТЕ, а также с целью уточнения активности МБТ в организме

при впервые выявленных ОПТИ (7 детей) были проведены тесты *in vitro*: QuantiFERon test (QFT), тест T-SPOT.TB. По результатам комплексной диагностики выделены три группы наблюдения: 1-я группа – дети, инфицированные МБТ – 28 пациентов, которые составили 50,0% наблюдений; 2-я группа – дети с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) – 17 пациентов - 30,4% наблюдений; 3-я группа – дети с активным туберкулезом - 11 пациентов - 19,6% наблюдений.

Соотношение мальчиков и девочек было примерно равным (51,8% и 48,2% пациентов соответственно), распределение в группах равномерным.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Вакцинированными против туберкулеза было большинство детей всех групп: 96,4% детей 1-ой группы, все пациенты 2-ой группы, 81,8% детей 3-ей группы наблюдения. Наиболее часто выявление туберкулезной инфекции у обследованных пациентов происходило методом массовой туберкулинодиагностики: у детей 1-ой и 2-ой групп - в  $71,4 \pm 8,7\%$  и в  $94,1 \pm 5,9\%$  случаев соответственно, у детей 3-й группы реже - в  $54,6 \pm 15,0\%$  случаев ( $p < 0,05$ ), что объясняется их более частым выявлением с жалобами по обращению (в  $27,3 \pm 13,4\%$  случаев, *таблица №1*). Выявление эпидемическим методом при обследовании очагов туберкулеза было чаще у детей 1-й группы - в  $25,0 \pm 8,3\%$  случаев, чем в детей 2-й и 3-й групп ( $5,9 \pm 5,9\%$  и  $18,2 \pm 11,6\%$  случаев соответственно). Один пациент 1-й группы был выявлен из группы риска поликлиники.

У большинства пациентов имели место критерии инфицирования МБТ по оценке динамики пробы Манту с 2 ТЕ и, при условии исключения влияния неспецифических факторов, свидетельствовали о наличии туберкулезной инфекции (*таблица № 2*). Классический вираж, отражающий переход от отрицательных туберкулиновых проб к положительным, чаще отмечался у пациентов 1-й группы - в  $21,4 \pm 7,9\%$  случаев, чем у пациентов с ОПТИ и с активным туберкулезом – в  $11,8 \pm 8,1\%$  и в  $9,1 \pm 8,7\%$  случаев соответственно.

Наращение пробы Манту в динамике до 12 мм (но не менее, чем на 4 мм) отмечалось у  $25,0 \pm 8,3\%$  детей 1-й группы, у  $29,4 \pm 11,4\%$  де-



Таблица № 1

## Методы выявления туберкулезной инфекции обследованных детей

Методы выявления	группа 1		группа 2		3 группа 3	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Массовая туберкулино-диагностика	20	71,4± 8,7 p 1-2 < 0,05	16	94,1± 5,9 p 1-2 < 0,05 p 2-3 < 0,05	6	54,6± 15,0 p 2-3 < 0,05
Обследование очагов туберкулеза	7	25,0± 8,3	1	5,9± 5,9	2	18,2± 11,6
Выявление из групп риска поликлиники	1	3,6± 3,6	0	0	0	0
По обращению с жалобами	0	0	0	0	3	27,3± 13,4
Всего	28	100	17	100	11	100

p < 0,05 - достоверность различий методов выявления туберкулезной инфекции у пациентов с отрицательными результатами пробы Диаскинтест

тей 2-й группы и не наблюдалось у пациентов 3-й группы (p < 0,05).

Нарастание чувствительности к туберкулину до гиперергической чаще отмечалось у детей 2-й группы – в 23,5 ± 10,6% случаев, реже у пациентов 1-й группы – в 17,8 ± 7,4% случаев и у пациентов 3-й группы – в 9,1% случаев.

У трех детей (27,3 ± 13,4%) 3-й группы (больных туберкулезом) с отрицательной чувствитель-

ностью к туберкулину этиология заболевания была подтверждена результатами иммунологических тестов *in vitro*: QFT и T-SPOT.TB, а также результатами специфической тест-терапии. У одного ребенка 1-й группы из очага туберкулеза была отрицательная чувствительность к туберкулину, факт инфицирования МБТ у него был подтвержден положительным результатом QFT.

Длительность инфицирования МБТ у детей

Таблица № 2

## Динамика пробы Манту с 2ТЕ у обследованных детей

Динамика пробы Манту с 2ТЕ	группа 1		группа 2		группа 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вираз после угасания поствакцинального иммунитета	6	21,4± 7,9	2	11,8± 8,1	1	9,1± 8,7
Вираз у детей без БЦЖ	1	3,6± 3,5	0	0	1	9,1± 8,7
Нарастание на 6 мм и более	6	21,4± 7,9	6	35,3± 12,0	1	9,1± 8,7
Постепенное нарастание на 7-11 мм	2	7,1± 4,9	0	0 p 2-3 < 0,05	3	27,3± 13,4 p 2-3 < 0,05
Нарастание до 12 мм и более (не менее, чем на 4мм)	7	25,0± 8,3 p 1-3 < 0,05	5	29,4± 11,4 p 2-3 < 0,05	0	0 p 1-3 < 0,05 p 2-3 < 0,05
Гиперергическая реакция	5	17,8± 7,4	4	23,5± 10,6	1	9,1± 8,7
Отрицательная чувствительность	1	3,6± 3,5	0	0 p 2-3 < 0,05	3	27,3± 13,4 p 2-3 < 0,05
Отсутствие динамики	0	0	0	0	1	9,1± 8,7
Всего	28	100	17	100	11	100

p < 0,05 - достоверность различий критериев инфицирования МБТ у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест

Таблица № 3

## Структура остаточных посттуберкулезных изменений у детей

Остаточные посттуберкулезные изменения	2 группа наблюдения	
	Абс.	%
Обызвествления в органах грудной полости, в том числе:	15	88,2±8,1
Единичные очаги Гона	9	52,9±12,5
Множественные кальцинаты в легких	4	23,5±10,6
Комплекс Гона	1	5,9±5,9
Кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и единичные очаги отсева в легочной ткани	1	5,9±5,9
Уплотнения в органах грудной полости, в том числе:	2	11,8±8,1
Уплотненный внутригрудной лимфатический узел	1	5,9±5,9
Единичный уплотненный очаг в легочной ткани	1	5,9±5,9
Всего	17	100

была различной: менее одного года она была у детей 1-й и 2-й групп - в  $53,5 \pm 9,6\%$  и  $41,2 \pm 12,3\%$  случаев соответственно, что реже отмечалось у пациентов 3 группы ( $18,2 \pm 11,6\%$  случаев) и было связано с отсутствием возможности определить сроки инфицирования МБТ у заболевших туберкулезом детей ( $45,5 \pm 15,0\%$  случаев) вследствие отрицательной и сомнительной чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ ( $27,3 \pm 13,4\%$  случаев), а также отсутствия полных данных динамики чувствительности к туберкулину ( $18,2 \pm 11,6\%$  случаев).

Остаточные посттуберкулезные изменения у большинства детей 2-й группы были сформированы в виде обызвествления в органах грудной полости – ( $88,2 \pm 8,1\%$  случаев) с преобладанием в их структуре очагов Гона - ( $52,9 \pm 12,5\%$  случаев); реже были в виде уплотнений - в  $11,8 \pm 8,1\%$  случаев (Таблица № 3).

У пациентов 3-й группы были диагностированы как ограниченные формы туберкулеза, так рас-

пространенные и генерализованные поражения. В структуре заболевания преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный единичными очагами отсева в легочную ткань – у  $45,5 \pm 15,0\%$  пациентов; неосложненные ограниченные формы первичного туберкулеза были у  $27,3 \pm 13,4\%$  пациентов; у  $27,3 \pm 13,4\%$  детей – генерализованный туберкулез (таблица № 4). У одного ребенка раннего возраста ( $9,1 \pm 8,7\%$  случаев), переносащего генерализованный туберкулез, были обнаружены МБТ в ликворе и в моче методом полимеразной цепной реакции.

Диагностика специфического воспаления происходила как в фазы инфильтрации, инфильтрации и распада ( $45,5 \pm 15,0\%$  пациентов), так и в фазы продолжающегося обратного развития (неполной кальцинации –  $45,5 \pm 15,0\%$  пациентов), у одного ребенка было сочетание фаз инфильтрации и кальцинации ( $9,1 \pm 8,7\%$  случаев). У всех троих детей с сочетанной ВИЧ-инфекцией тубер-

Таблица № 4

## Структура активных форм туберкулеза детей

Структура клинических форм активного туберкулеза	Пациенты 3 группы	
	Абс.	%
Неосложненные формы внутригрудного туберкулеза, в том числе:	3	27,3±13,4%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (малая форма)	2	18,2±11,6
Первичный туберкулезный комплекс (ограниченный)	1	9,1±8,7
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с очагами отсева в легочную ткань	5	45,5±15,0
Генерализованный туберкулез	3	27,3±13,4
Всего	11	100

кулез был выявлен в фазу инфильтрации ( $27,3 \pm 13,4\%$  пациентов).

**Обсуждение.** Наиболее часто отрицательные результаты пробы Диаскинтест наблюдались у детей, инфицированных МБТ (50,0% случаев), реже у пациентов с ОПТИ (29,6% случаев) и пациентов с активным туберкулезом (20,4% случаев). Выявление туберкулезной инфекции у данных детей преобладало методом массовой туберкулинодиагностики: у  $70,4 \pm 8,8\%$  детей, инфицированных МБТ, у  $93,8 \pm 4,7\%$  детей с ОПТИ и реже у детей с активным туберкулезом - в  $54,6 \pm 15,0\%$  случаев, что было связано с достаточно частым выявлением туберкулеза по обращению с жалобами ( $27,3 \pm 13,4\%$  случаев). В структуре форм заболевания у детей с активным туберкулезом были локальные ограниченные ( $27,3 \pm 13,4\%$  случаев) и осложненные формы внутригрудного туберкулеза ( $45,5 \pm 15,0\%$  случаев), а также генерализованные поражения ( $27,3 \pm 13,4\%$  случаев).

Отрицательные результаты пробы Диаскинтест у детей с туберкулезной инфекцией, что в одних случаях можно объяснить высоким уровнем иммунитета, в других случаях - низким иммунным статусом вследствие тяжелого течения туберкулеза либо сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекции.

#### Выводы:

1. Среди детей с туберкулезной инфекцией и отрицательными реакциями на пробу Диаскинтест преобладали дети, инфицированные МБТ без признаков заболевания – в 50,0% случаев, реже были дети с ОПТИ – в 30,4% случаев и дети с активными формами туберкулеза – в 19,6% случаев.
2. Основным методом выявления туберкулезной инфекции у пациентов с отрицательными результатами пробы Диаскинтест была массовая туберкулинодиагностика, которая диагностировала ее у детей, инфицированных МБТ - в  $71,4 \pm 8,7\%$  случаев, у детей с ОПТИ – в  $94,1 \pm 5,9\%$  случаев, у детей, больных туберкулезом – в  $54,6 \pm 15,0\%$  случаев.
3. Выявление детей с активными формами туберкулеза и с отрицательными результатами пробы Диаскинтест в  $27,3 \pm 13,4\%$  случаев происходило по обращаемости с жалобами.

4. Заболевание туберкулезом у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест протекало в виде осложненных форм первичного периода - в  $45,5 \pm 15,0\%$  и неосложненных форм – в  $27,3 \pm 13,4\%$  случаев, а также генерализованного поражения - в  $27,3 \pm 13,4\%$  случаев.

#### Литература

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. *Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации.* М.; 2017.
2. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Гурина О.П., Шибаква Н.Д. *Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей.* *Фундаментальные исследования.* 2012; №7 (часть 1): 34-39.
3. Киселев В.И., Барановский М.П., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартынов В.А., Медников Б.Л., Демин А.В., Александров А.Н., Мушкин А.Ю., Леви Д.Т., Л.В., Слогодкая Л.В., Овсянкина Е.С., Медуницын И.В., Литвинов В.И., Перельман М.И., Пальцев А.М. *Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза.* *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2009; № 2: 11-16.
4. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. *Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей.* *Педиатр.* 2014; Т.5 (№3): 46-50.
5. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. *Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей.* *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016; Т. 15 (№3): 41-44.
6. Патент на изобретение №2277540. Начало действия патента: 29.07.2003.
7. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Богородская Е.М. *Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT-6/CFP-10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве.* *Туберкулез и болезни легких.* 2013; № 1: 2-9.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека»; 2015.
9. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б. *Анализ проведения превентивного лечения детям из очагов туберкулезной инфекции.* *Педиатр.* 2017; Т.8 (S1): 369-370.
10. Weekly epidemiological record. 2004; 4 (79) – 40. а <http://www/who/int.wer> (accessed 29.11.2018).

# ВЛИЯНИЕ СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ МЕТОДОМ ДИАСКИНТЕСТА НА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Марина ЛОЗОВСКАЯ, д.м.н., профессор,  
Ольга ЗАХАРОВА, к.м.н.,  
Наталья НИКИФОРЕНКО,  
Алена КУРОВА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» Минздрава России

## Резюме

В Санкт-Петербурге в 2018 году проведен скрининг туберкулезной инфекции у детей школьного возраста с использованием внутрикожной пробы с диаскинтестом (вместо пробы Манту с 2 ТЕ). Заболеваемость туберкулезом детей в 2018 году составила 11,7 на 100 тыс. детского населения, что на 7,3% выше, чем в 2017 году. Количество туберкулезных очагов, где жили дети, в 2018 году не увеличилось. Количество проведенных исследований органов грудной полости методом компьютерной томографии увеличилось в связи со скринингом с 229 в 2017 году до 665 в 2018 году. У детей преобладали малые формы туберкулеза – 76,9% и фаза обратного развития процесса – 75,6%. Сделан вывод, что рост показателя заболеваемости детей в 2018 году отражает увеличение выявляемости малых форм туберкулеза при переходе на новый порядок скрининга.

**Ключевые слова:** скрининг, диаскинтест, туберкулез, инфекции.

## Summary. The effect of tuberculosis infection screening with diaskintest on tuberculosis epidemiological situation in child population of Saint-Petersburg

In 2018 in Saint-Petersburg tuberculosis infection screening in school children was performed using intracutaneous test with diaskintest (instead of tuberculin skin test). Children tuberculosis incidence in 2018 made up 11,7 per 100 000 children, that was 7,3% more than in 2017. The amount of household contacts belonging to children did not increase in 2018. The number of chest computed tomographies performed increased from 229 in 2017 to 665 in 2018 because of the screening. Minor local tuberculosis forms predominated in children – 76% and tuberculosis in involution phase – 75,6%. It is concluded that the rise of children tuberculosis incidence in 2018 reflects the increase of detection rate of minor local tuberculosis during the switch on new screening method.

**Key-words:** screening, diaskintest, tuberculosis, infection.

**Введение.** На эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу детей влияет комплекс факторов, включая анатомо-физиологические особенности различных возрастных групп, характер туберкулезных контактов и эффективность мероприятий по раннему выявлению и профилактике заболевания [ 6, 10 ]. В настоящее время для диагностики туберкулеза в Российской Федерации широко применяется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или «Диаскинтест». Тест, основанный на специфичных для вирулентных *M. tuberculosis* (МБТ) антигенах ESAT-6 и CFP-10, был разработан российскими учеными под руководством М.А. Пальцева и В.И. Киселева в 2008 г. и на протяжении последующих 10 лет поэтапно внедрялся в практику [4]. В 2009-2014 гг. при использовании в условиях противотуберкулезных учреждений проба с АТР показала высокую чувствительность и специфичность при диагностике туберкулезной инфекции [1, 5, 9]. С 2014 г. Диаскинтест начал применяться в отдель-

ных регионах РФ, а с 2017 г. – на территории всей страны, в качестве метода скрининг-диагностики туберкулезной инфекции у детей от 8 лет до 18 лет [2, 3, 8]. Широкое внедрение пробы с АТР и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости привело к росту выявления мелких кальцинатов в органах дыхания, которые могут быть проявлением как остаточных посттуберкулезных изменений (ОПТИ), так активных «малых» форм туберкулеза в фазе неполной кальцинации [7]. В Санкт-Петербурге впервые скрининг туберкулезной инфекции с использованием внутрикожной пробы с АТР (вместо пробы Манту с 2 ТЕ) был применен у детей школьного возраста в 2018 г. Основанием послужил Приказ МЗ РФ №124-н (2017) «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» Результаты перехода на новый порядок массовой иммунодиагностики

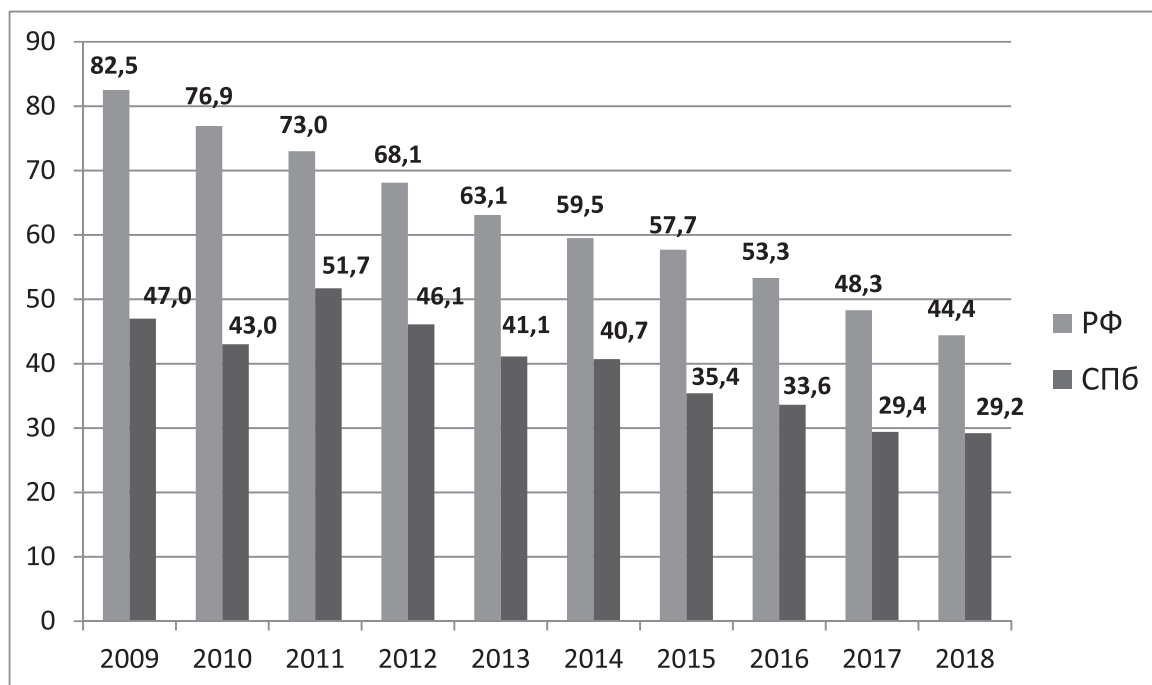


Рисунок 1. Заболеваемость туберкулезом населения Российской Федерации и Санкт-Петербурга на протяжении 10 лет (на 100 тыс. населения)

представляет большой научный и практический интерес.

**Материалы и методы.** Проанализированы показатели заболеваемости туберкулезом детей в Санкт-Петербурге в 2018 г. по сравнению с 2017 г., структура и фазовый состав клинических форм. Изучены данные о детях, заболевших в очагах туберкулеза, в том числе, в очагах инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. Использованы официальные данные учетной документации городского противотуберкулезного диспансера о результатах иммунодиагностики и обследования пациентов в условиях противотуберкулезных диспансеров (ПТД) Санкт-Петербурга. Обработка данных проведена с помощью компьютерной программы Microsoft-Excel 2013.

**Результаты.** Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу детей является отражением ситуации среди всего населения данного населенного пункта или региона, которая формируется, в основном, за счет взрослых больных. В Санкт-Петербурге на протяжении ряда лет сложилась относительно благоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу, заболеваемость которым стабильно находится на низком уровне (Рис. 1).

В эти же годы средняя заболеваемость туберкулезом детей в России была Так, общий показатель заболеваемости в Санкт-Петербурге в 2018 г. составил 29,2 на 100 тыс. населения, что значительно ниже среднего по России (44,4 на 100

тыс.). Напротив, заболеваемость детей в городе несколько превышает средние статистические. В 2018 году показатель территориальной заболеваемости туберкулезом детей (от 0 до 14 лет) составил 11,7 на 100 тыс. детского населения по сравнению с 10,9 на 100 тыс. в 2017 году (+7,3%). В эти же годы средняя заболеваемость туберкулезом детей в России была несколько ниже и составила в 2017 – 9,7 на 100 тыс. и в 2018 – 8,3 на 100 тыс. (Рис. 2).

В Санкт-Петербурге в 2018 году насчитывалось 1095 семейных очагов туберкулеза (в 2017 г. – 1100), в которых проживают дети от 0 до 14 лет, из них 541 (49,4%) очаги с бактериовыделением; в 2017 году таких очагов было более половины – 557 (50,6%). В 2018 г. из 541 очага с бактериовыделением (МБТ (+), в 170 (31,4%) определялась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ (в 2017 г. – 29,1%). Из очагов с МБТ(+) 72 очага (13,3%) были с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ, в 2017 году таких очагов было 67 (12,0%). Среди 78 детей, выявленных с туберкулезом в 2018 году, указания на контакт с больным туберкулезом, включая все виды контакта, имели 26 (33,3%) пациентов. Из них у 4-х детей (15,4%) было невозможно установить характер контактов, т.к. они были временными и источники заражения выбыли, в том числе, в другие страны (ближнего зарубежья), до момента выявления ребенка. У 4-х (15,4%) детей зарегистри-

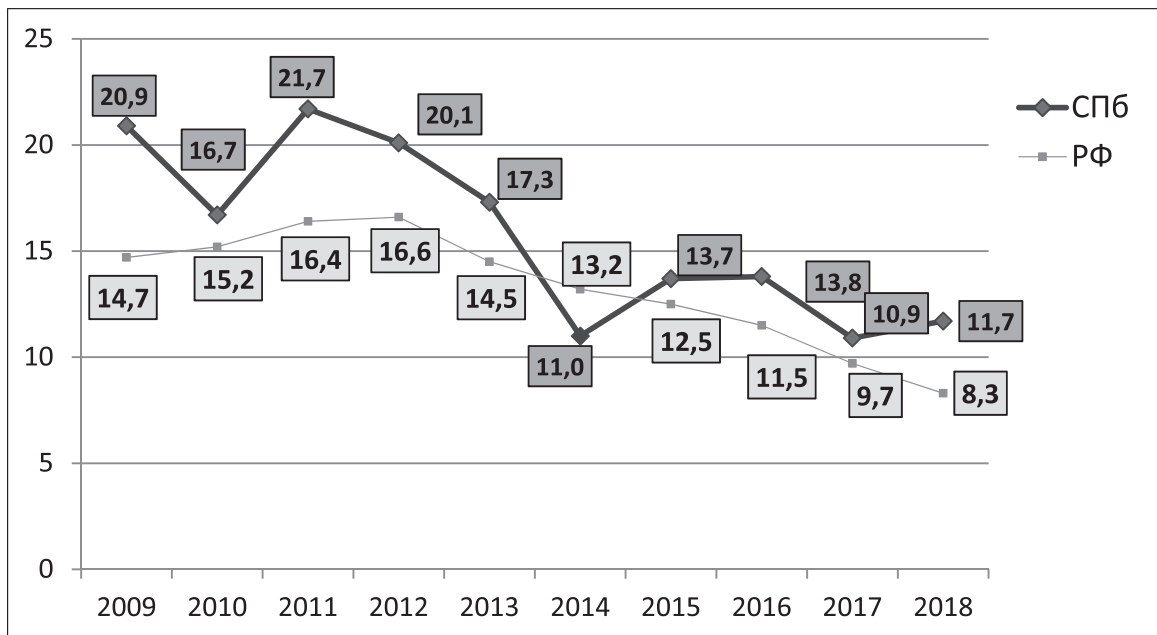


Рисунок 2. Заболеваемость туберкулезом детей в Российской Федерации и в Санкт-Петербурге на протяжении 10 лет (на 100 тыс. детского населения)

стрирован контакт с пациентами МБТ (–) и у 18 (69,2%) с МБТ (+).

Таким образом, в 2018 году было выявлено 18 детей, заболевших в туберкулезных очагах с МБТ (+): из них 10 детей диагностированы одновременно с выявлением взрослого больного, 2 ребенка, наблюдавшихся по контакту в IV-AB группе диспансерного учета (ДУ), 3 ребенка выявлены из VI группы ДУ, 3 из нулевой группы ДУ. Среди всех 18 детей, заболевших в туберкулезных очагах, 2 ребенка имели контакт с бактериовыделителями при МЛУ МБТ. Таким образом, проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей является весьма актуальной для фтизиатрии Санкт-Петербурга.

В абсолютных цифрах в 2018 г. число заболевших детей – жителей Санкт-Петербурга составило 78 человек, тогда как в 2017 г. – 54 чел. Наиболее заметное увеличение заболеваемости (почти в 2 раза) произошло в возрастах 8-11 лет (10,9 на 100 тыс. – в 2018 г., по сравнению с 5,9 на 100 тыс. – в 2017 г.) и 12-14 лет (9,2 на 100 тыс. – в 2018 г., по сравнению с 5,4 на 100 тыс. – в 2017 г.). Заболеваемость детей раннего и дошкольного возраста существенно не изменилась. Таким образом, рост заболеваемости детей логично связать с внедрением новой технологии скрининга туберкулезной инфекции (с использованием аллерегена туберкулезного рекомбинантного) именно в группе детей школьного возраста.

На рисунке 3 показаны результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей в возрасте 8-14 лет в 2018 году по сравнению с 2017 годом. Установлено, что в 2018 году по результатам скрининга подлежали направлению в ПТД 0,7% (2137 чел.), обследованных при помощи АТР, тогда как в 2017 году, когда скрининг осуществлялся пробой Манту с 2 ТЕ, направлено в ПТД 2,1% обследованных ( $p < 0,05$ ) (6472 чел.). Таким образом, использование АТР позволяет уменьшить количество детей, направляемых в ПТД в 3 раза. Количество детей, обследованных методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки в связи с положительным тестом с АТР, напротив, увеличилось в 2 раза (с 676 до 1260), что привело к увеличению количества выявленных больных с 19 (2017 г.) до 31 (2018 г.)

Структура клинических форм туберкулеза у 78 детей, выявленных в 2018, была следующей (Рисунок 4). Преобладал туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – 62 (79,5%), в том числе – 14 (17,9%) осложненное и 48 (61,6%) неосложненное течение. Первичный туберкулезный комплекс диагностирован у 11 детей (14,1%), осложненное течение – 4 (5,1%), неосложненное течение – 7 (9,0%).

Диагностировано с другими формами туберкулеза – 5 детей (6,4%): по 1 больному с диссеминированным и очаговым туберкулезом, оститом, туберкулезом периферических узлов и органов брюшной полости. Бактериовыделение обнаружено у 2-х пациентов. Среди детей с ТВГЛУ

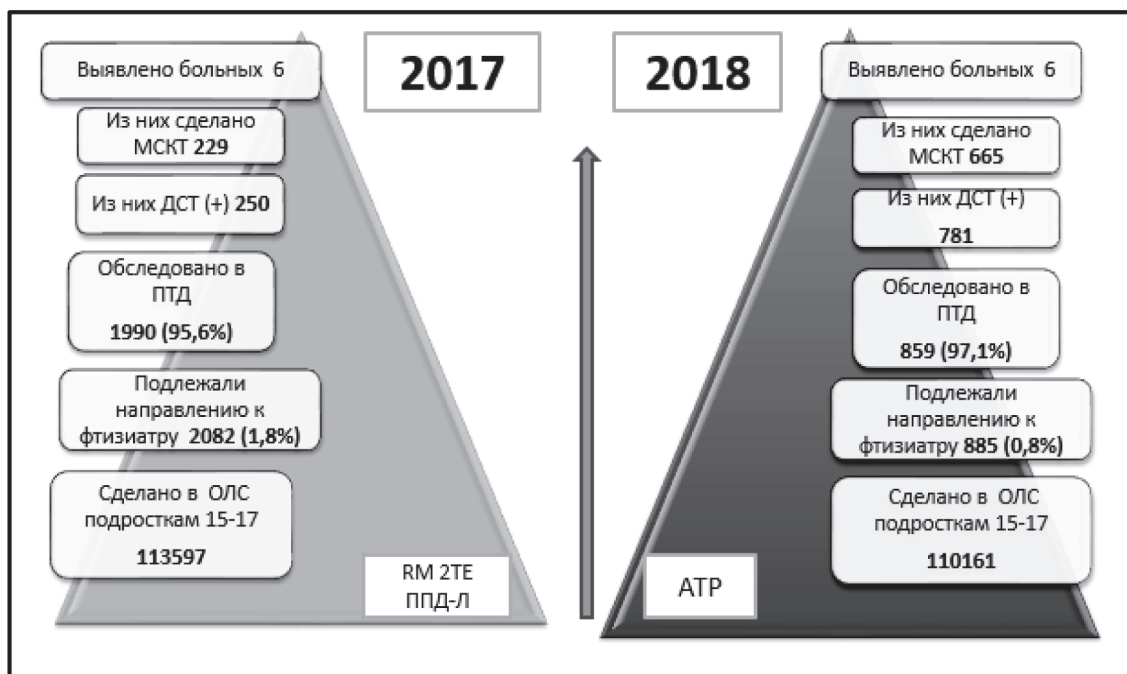


Рисунок 3. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей в возрасте 8-14 лет в 2018 году по сравнению с 2017 годом.

(наиболее распространенная форма) преобладали формы в фазе кальцинации с признаками активности и неполной кальцинации –57,7%. В целом среди всех форм туберкулеза фаза инфильтрации определена у 19 (24,4%), фаза неполной кальцинации или кальцинации с признаками активности – у 59 (75,6%) детей. Для определения признаков активности процесса использовали комплекс анамнестических, клинических, лабораторных критериев, которые позволили отнести данные случаи к активным формам туберкулеза (таблица 1).

При отсутствии признаков активности, выяв-

ленные изменения относились к впервые выявленным ОПТИ (III-A группа ДУ).

Следует отметить, что у выявленных детей в структуре туберкулеза резко преобладали «малые» формы – 60 чел.(76,9%; p< 0,05) (IБ группа диспансерного учета (ДУ)), которые выявлялись только на МСКТ и не визуализировались на обзорных рентгенограммах органов грудной полости. Осложненные и распространенные формы туберкулеза были у 18 детей (23,1%) (IА группа ДУ).

**Обсуждение и выводы.** При внедрении нового «Порядка и сроков проведения профилакци-

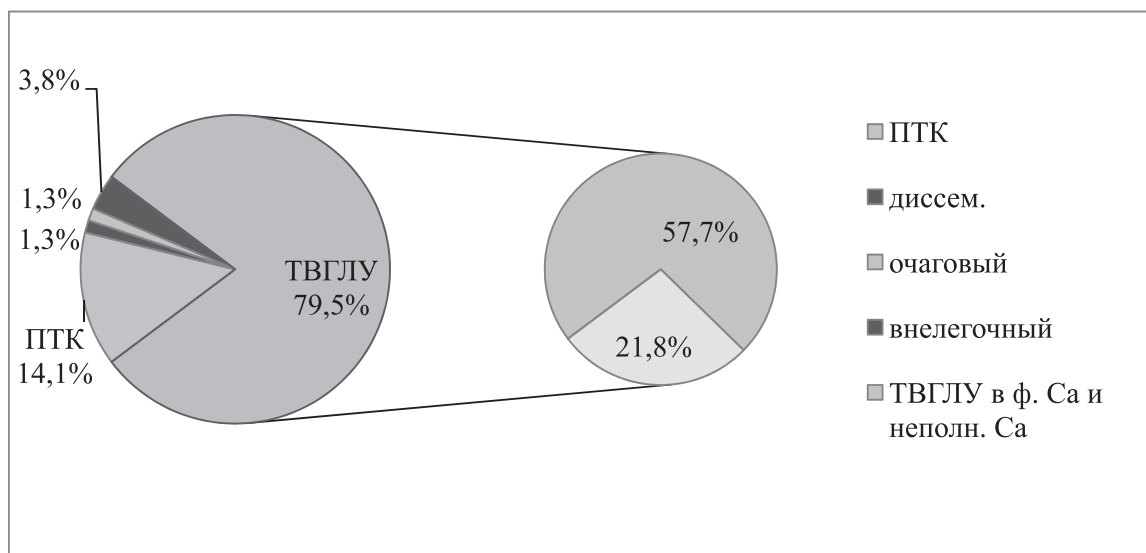


Рисунок 4. Структура клинических форм туберкулеза у детей, выявленных в 2018 году.

Таблица 1.

## Критерии активности процесса при впервые выявленных кальцинатах

Критерии	Количество детей (n=59)
Наличие гиперергических результатов АТР	37 (62,7%)
Наличие гиперергических результатов РМ с 2 ТЕ	15 (25,4%)
Возраст до 3-х лет	9 (15,3%)
Сроки инфицирования не более 2-х лет	34 (57,6%)
Свежий тесный контакт с МБТ (+)	17 (28,8%)
Наличие симптомов интоксикации	38 (64,4%)
Наличие лабораторных признаков активности	18 (30,5%)
Изменения на ФБС (косвенные признаки поражения ВГЛУ)	3 (5,0%)
Положительный результат тест-терапии	4 (6,8%)
2 критерия	30 (51,0%)
3 критерия	13 (22,0%)
4 критерия и более	16 (27,0%)

ческих медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (Приказ МЗ РФ №124-н, 2017), количество обследований методом МСКТ, сделанных по скринингу, возросло с 678 (2017 г.) до 1260 (2018 г.), что не могло не привести к росту выявления малых форм туберкулеза, находящихся в фазе обратного развития.

Рост показателя заболеваемости туберкулезом детей в Санкт-Петербурге в 2018 г. отражает увеличение выявляемости малых форм ТВГЛУ при переходе на новый порядок скрининга. Вместе с тем, ситуацию по туберкулезу детей в городе нельзя признать благоприятной в связи с наличием эпидемиологически опасных очагов известных и неизвестных диспансерам. В связи с этим, целесообразно ввести общегородской регистр и мониторинг туберкулезных очагов, в которых проживают дети, наблюдающиеся в разных группах диспансерного учета, проводить в них противоэпидемические и профилактические мероприятия.

## Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. *Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания*. Туберкулез и болезни легких, 2014; 3: 40-46.
2. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А., Рейхардт В.В. *Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного*. Туберкулез и болезни легких, 2016; 5:56-59.

3. Баронова О.Д., Одинец В.С., Моисеева Н.Н., Терехина Т.В. *Эффективность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в Ставропольском крае*. Туберкулез и болезни легких, 2016; 8:30-33.

4. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева – М.: «Шико», 2011. – 256 с.

5. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Новик Г.А. *Диагностика туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями на основе иммунологических тестов*. Туберкулез и болезни легких, 2013; 7:84-85.

6. Лозовская М.Э., Никифоренко Н.А., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. *Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге*. Педиатр. 2018; 5 (9): С. 5-12.

7. Мезенцева А.В., Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Камаева Н.Г., Долматова И.А. *Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов и легких у детей*. Туберкулез и болезни легких, 2017; 1: 11-17.

8. Приказ МЗ РФ 124-н от 21.03.2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» minjust.cjnsultant.ru

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – 2014. – <http://www.femb.ru>

10. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Носкова О.М., Быкова И.А. *Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей*. Педиатр. 2017; 3(8): 62-68.



## THE EFFECTIVENESS OF HAIN MTBDR IN DETERMINING THE RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS* TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

**Olga SHEVCHENKO<sup>1</sup>**, MD, Professor, **Maria F. NOVOHATSKA<sup>2</sup>**,  
**Maryna KOCHUEVA<sup>3</sup>**, MD, Professor, **Olha O. POHORIELOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup>Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council Tuberculosis Dispensary №1

<sup>3</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

### Summary

According to the WHO, about 10 million people fall ill with tuberculosis every year, 1.2-1.4 million of them die. Drug-resistant forms of tuberculosis make a significant contribution to this statistic - 483,000-639,000 new cases of multidrug-resistant (MDR-TB) and extensively drug resistant (XDR-TB) tuberculosis are recorded annually.

This study was performed to evaluate the sensitivity and specificity of molecular-genetic diagnostic method Hain MTBDR in comparison to cultural methods of determining *M. tuberculosis* drug resistance.

*Materials and methods.* 3527 sputum specimens from TB patients were investigated by Hain MTBDR and cultural methods (BACTEC and solid Lowenstein-Jensen medium) during 2018-2019.

*Results.* 25 inconsistencies were found between the results of Hain MTBDR and cultural methods, which accounted for 0.7% of all tests performed. The sensitivity of Hain MTBDR in this study was 99.7%, and specificity - 99.6%. Most of the inconsistencies in the results of molecular genetic and cultural research methods (12 cases) accounted for the determination of resistance to fluoroquinolones. Of these, mutations in the *gyrA* gene were found in 10 cases, corresponding to resistance to fluoroquinolones, which were not confirmed subsequently.

*Conclusions.* Hain MTBDR is a fast, highly sensitive, highly specific and relatively economical method for diagnosing drug resistance of *M. tuberculosis*.

**Key-words:** Molecular genetic method, cultural method, chemoresistant forms of tuberculosis.

### Резюме. Эффективность Hain MTBDR в определении устойчивости *M. Tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Ежегодно по данным ВОЗ туберкулезом заболевает около 10 млн. человек, 1,2-1,4 млн. из них умирают. Немалый вклад в данную статистику вносят химиорезистентные формы туберкулеза – ежегодно регистрируется 483000-639000 новых случаев мультирезистентного (МРТБ) и расширенно резистентного (РРТБ) туберкулеза.

*Целью данного исследования* было оценить чувствительность и специфичность молекулярно-генетического метода диагностики Hain MTBDR по сравнению с культуральными методами определения устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

*Материалы и методы.* Было обследовано 3527 образцов мокроты пациентов больных туберкулезом, полученных в течение 2018-2019 гг., с помощью Hain MTBDR и культуральных методов исследования (в системе BACTEC и на среде Левенштейна-Йенсена).

*Результаты.* Среди обследованных образцов мокроты было найдено 25 несовпадений между результатами Hain MTBDR и культуральных исследований, что составило 0,7% от всех проведенных исследований. Чувствительность Hain MTBDR в данном исследовании составила 99,7%, а специфичность – 99,6%. Большинство несовпадений результатов молекулярно-генетических и культуральных методов исследований (12 случаев) приходилось на определение устойчивости к фторхинолонам. Из них в 10 случаях были обнаружены мутации в гене *gyrA*, соответствующие устойчивости к фторхинолонам, которые впоследствии не подтвердились.

*Выводы.* Hain MTBDR является быстрым, высокочувствительным, высокоспецифичным и относительно экономным методом диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетический метод, культуральный метод, химиорезистентные формы туберкулеза.

**Background.** According to the WHO, about 10 million people fall ill with tuberculosis every year, 1.2-1.4 million of them die. Chemoresistant forms of tuberculosis make a significant contribution to this statistic - 483,000-639,000 new cases of multidrug-resistant (MDR-TB) and extensively drug resistant (XDR-TB) tuberculosis are recorded annually. That is, approximately every 17th patient in the world develops multidrug-resistant or extensively drug resistant tuberculosis [1]. In this regard, an important

issue is the fastest determination of *M. tuberculosis* (MTB) drug resistance with the aim of timely initiating treatment with individual regimens using second-line drugs and preventing the expansion of drug resistance.

Cultural research methods (the gold standard for determining the resistance of MTB) are essentially phenotypic, so they cannot determine the resistance to anti-tuberculosis drugs as soon as possible. XDR-TB diagnostics is a two-step process. In the first

stage, resistance to first-line drugs is determined, and in the second stage, resistance to second-line drugs is determined [2].

Over the past decade, the diagnosis of drug-resistant tuberculosis has been significantly improved with the introduction of molecular genetic research methods [3]. These methods can be divided into 2 main categories: linear probe methods and sequencing methods. The first are GeneXpert MTB / RIF (Cepheid, USA) and Hain MTBDR (Hain Life Sciences, Germany) [4], which have received worldwide distribution due to their high sensitivity, specificity and economic efficiency. Sequencing methods, despite their higher sensitivity and specificity, have not been so widely used because of their high cost, which prevents their widespread use in countries with a high tuberculosis burden as part of national tuberculosis control strategies.

The Hain test uses hybridization technology to detect mutations associated with MTB resistance to both the first and second line drugs. Detection of certain mutations in the *rpoB* gene corresponds to suspected resistance to rifampicin (R), *katG* and *inhA* to isoniazid (H), *gyrA* and *gyrB* to fluoroquinolones (Q, in particular to levofloxacin (Lfx) and moxifloxacin (Mfx)), *rrs* and *eis* - to aminoglycosides.

Earlier studies, systematized in two meta-analyses [5, 6], noted a wide variation in the sensitivity of this method from 96% (for R) to 44% (for kanamycin (Km)) and specificity from 99% (for H, R, Km and amikacin (Am)) up to 79% (for ethambutol). Due to this variation in the diagnostic value of molecular genetic diagnostic methods, culture tests remain the gold standard for determining the drug resistance of tuberculosis.

This study was performed to evaluate sensitivity and specificity of molecular-genetic diagnostic method Hain MTBDR in comparison to cultural methods of determining *M. tuberculosis* drug resistance.

**Materials and methods.** 3527 sputum specimens from TB patients were investigated by Hain MTBDR and cultural methods (BACTEC and solid Lowenstein-Jensen medium) during 2018-2019. Hain MTBDR was used to determine resistance to R (deletions and mutations in the *rpoB* gene), H (deletions and mutations in the *katG* and *inhA* genes), Q (deletions and mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes) and aminoglycosides (deletions and mutations in the *rrs*, *eis* genes). The results obtained when performing culture tests and Hain MTBDR were compared with each other. Statistical data processing was performed using Microsoft Office Excel 2010 and Statistica 8.0.

**Results.** Among sputum samples, 25 inconsisten-

cies were found between the results of Hain MTBDR and culture tests, which accounted for 0.7% of all the studies performed (Table 1).

From the data obtained it is clear that most of the differences in the results of molecular genetic and culture tests (12 cases) accounted for the determination of resistance to fluoroquinolones. Of these, in 10 cases, mutations were found in the *gyrA* gene, corresponding to resistance to fluoroquinolones, which subsequently was not confirmed phenotypically by using culture drug susceptibility tests.

The false negative Hain MTBDR results, that is, the absence of detected mutations responsible for drug resistance combined with phenotypical detection of mutations, were observed mainly in the diagnosis of H resistance (4 cases) and aminoglycosides (Km - 3 cases, Cm - 3 cases).

The sensitivity of Hain MTBDR in this study was 99.7%, and specificity was 99.6%.

**Discussion.** The Hain MTBDR method is becoming more and more popular in bacteriological laboratories of tuberculosis institutions, since it has a sufficiently high sensitivity and specificity and can quickly detect the resistance of MTB to anti-tuberculosis drugs.

The sensitivity and specificity of the Hain MTBDR method in this study was higher compared with the results obtained in the studies of Feng et al. (2013) and Bai et al. (2016) [5-6], however, this may be associated with a significantly smaller number of tests carried out than in two meta-analyses.

The omission of resistance to H may be due to the fact that Hain MTBDR does not determine the S315N mutation, which, meanwhile, occurs in almost a quarter (23.8%) of H-resistant MTB [7].

The omission of aminoglycoside resistance can be explained by the same reason. Detection of mutations in the *eis* and *rrs* genes provides a high level of specificity of the study and a sufficient level of its sensitivity [5, 6], however, mutations encoding resistance to aminoglycosides may be contained in other genes not identified by Hain MTBDR, in particular, *gidB* [11].

Preservation of sensitivity to fluoroquinolones even in the presence of mutations in the *GyrA* gene was also demonstrated in a number of studies [8-10], where it was suggested that substitution of C-8-methoxy and C-8 halogen in the chemical structure of the new generation of fluoroquinolones (levofloxacin and moxifloxacin) provides their higher bactericidal and bacteriostatic efficacy with a lower minimum

Table 1.

Comparison of Hain MTBDR and culture tests results

Drug	Hain MTBDR	Mutations	Number of cases	Culture tests
R	resistant	deletion wt8 in rpoB gene	1	sensitive
H	sensitive	-	4	resistant
Q	sensitive	-	1	resistant to Lfx
		-	1	resistant to Lfx, Mfx
	resistant	deletion wt2 and mutation MUT2 in gyrA gene	1	resistant to Lfx
		deletion wt2 and mutation MUT2 in gyrA gene	1	sensitive to Lfx, Mfx
		deletion wt2 and mutation MUT1 in gyrA gene	3	sensitive to Lfx, Mfx
		deletion wt3 in gyrA gene	1	sensitive to Lfx
		deletion wt3 in gyrA gene	1	sensitive to Lfx, Mfx
		deletion wt3 and mutation MUT3C in gyrA gene	1	sensitive to Lfx
		deletion wt3 and mutation MUT3C in gyrA gene	1	sensitive to Lfx, Mfx
deletion wt3 and mutation MUT3A in gyrA gene	1	sensitive to Lfx, Mfx		
Km	sensitive	-	3	resistant
	resistant	deletion wt2 in eis gene	1	sensitive
Cm	sensitive	-	3	resistant
	resistant	mutation MUT1 in rrs gene	1	sensitive

inhibitory concentration, therefore mutations in the GyrA gene can provide resistance to these fluoroquinolones only in low concentrations, whereas in the standard dosage their antimicrobial activity will be maintained.

**Conclusions.** Hain MTBDR is a fast, highly sensitive, highly specific and relatively economical method for diagnosing drug resistance of *M. tuberculosis*. A small percentage of differences between the results of molecular genetic and phenotypic (cultural)

research methods can be explained by the fact that Hain MTBDR does not detect rare mutations that determine resistance to anti-tuberculosis drugs, as well as the fact that mutations in the gyrA gene with the introduction of a new generation of fluoroquinolones detect resistance to low concentrations of drugs only.

#### References

1. Global Tuberculosis Report. // World Health Organization. – 2018. – 277 p.
2. Tuberculosis drug resistance testing by molecular

methods: opportunities and challenges in resource limited settings. Abebe G, Paasch F, Apers L, Rigouts L, Colebunders RJ *Microbiol Methods*. 2011 Feb; 84(2):155-60. doi: 10.1016/j.mimet.2010.11.014

3. Molecular epidemiology and genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* complex in the Cross River State, Nigeria. Thumamo BP, Asuquo AE, Abia-Bassey LN, Lawson L, Hill V, Zozio T, Emenyonu N, Eko FO, Rastogi N *Infect Genet Evol*. 2012 Jun; 12(4):671-7. doi: 10.1016/j.meegid.2011.08.011

4. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM *Eur Respir J*. 2017 Jan; 49(1). doi: 10.1183/13993003.01075-2016

5. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, Lu W *PLoS One*. 2013; 8(2):e55292. doi: 10.1371/journal.pone.0055292

6. GenoType MTBDRplus Assay for Rapid Detection of Multidrug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Meta-Analysis. Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y *PLoS One*. 2016; 11(3):e0150321. doi: 10.1371/journal.pone.0150321

7. Evaluation of the GenoType® MTBDRplus assay

and identification of a rare mutation for improving MDR-TB detection. Jin J, Zhang Y, Fan X, Diao N, Shao L, Wang F, Hu P, Wang S, Weng X, Zhang W. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Apr; 16(4):521-6. doi: 10.5588/ijtld.11.0269

8. Von Groll A, Martin A, Jureen P, et al. *Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis and mutations in gyrA and gyrB*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4498-500. doi: 10.1128/AAC.00287-09

9. Lu T, Zhao X, Li X, et al. *Enhancement of fluoroquinolone activity by C-8 halogen and methoxy moieties: action against a gyrase resistance mutant of Mycobacterium smegmatis and a gyrase-topoisomerase IV double mutant of Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2703-9. doi: 10.1128/aac.45.10.2703-2709.2001

10. Jun Chen, Zhifei Chen, Yuanyuan Li et al. *Characterization of gyrA and gyrB mutations and fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Hubei Province, China*. *The Brazilian Journal of infectious diseases*. 2012;16(2):136-141. doi: 10.1590/s1413-86702012000200005

11. Georgiou SB, Magana M, Garfein RS et al. *Evaluation of genetic mutations associated with Mycobacterium tuberculosis resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review*. *PLoS One*. 2012;7(3):e33275. doi: 10.1371/journal.pone.0033275

## ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНЫХ И НЕТУБЕРКУЛЁЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

Октам БОБОХОДЖАЕВ, Фируз ШАРИПОВ, Аслиддин РАДЖАБЗОДА, Самариддин АЛИЕВ

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», ГУ «НИИ профилактической медицины Таджикистана», ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза», Душанбе, Таджикистан

### Резюме

**Цель исследования.** Провести идентификацию туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий у лиц с заболеваниями лёгких с определением спектра их чувствительности к противотуберкулезным препаратам и некоторым другим антибиотикам.

**Материал и методы исследования.** Диагноз МБ ставился при использовании официальных рекомендаций Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней по клиническим и микробиологическим критериям диагностики НТМБ и для тестирования лекарственной восприимчивости микобактерий.

**Результаты исследования.** Видовая идентификация рекультивированных штаммов НТМБ показала следующее: в основном выявлялись *M. fortuitum* (89 культур или 61,0%), *M. chelonae* (25 культур или 17,1%), *M. xenopi* (20 культуры или 13,7%) и *M. abscessus* (12 культуры или 8,22%). Полученные данные свидетельствуют о том, что впервые налаженная методология верификации МБ лёгких позволила своевременно поставить правильный диагноз, основанный на принципах доказательной медицины.

**Вывод.** Несмотря на сравнительно большие расходы при идентификации НТМБ, проведение верификации

диагноза у больных с МБ оправдано необходимостью предоставления практикующим врачам доказательных данных для эффективного ведения больных со схожей с ТБ лёгких картиной.

**Ключевые слова:** туберкулез, нетуберкулезные микобактерии, идентификация, лекарственная устойчивость.

**Summary. Special identification of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria in the republic of Tajikistan**

*Purpose of the study.* Identify tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria in people with lung diseases with a determination of their sensitivity to anti-TB drugs and some other antibiotics.

*Material and methods.* The diagnosis of MB was made using the official recommendations of the American Thoracic Society and the American Society of Infectious Diseases on the clinical and microbiological criteria for the diagnosis of NTMB and for testing the drug susceptibility of mycobacteria.

*Results.* The species identification of the recovered NTMB strains showed the following: mainly *M. fortuitum* (89 cultures or 61.0%), *M. chelonae* (25 cultures or 17.1%), *M. xenopi* (20 cultures or 13.7%) and *M. abscessus* (12 cultures or 8.22%). The data obtained indicate that for the first time, a well-established methodology for verification of lung MB has made it possible to make a correct diagnosis in time, based on the principles of evidence-based medicine.

*Conclusion.* Despite the relatively high costs of identifying NTMB, the diagnosis verification in patients with MB is justified by the need to provide evidence to practitioners for effective management of patients with a similar lung pattern to TB.

**Key-words:** tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria, identification, drug resistance.

**Введение.** С внедрением новых высокочувствительных методов диагностики туберкулёза (ТБ) в Республике Таджикистан выделяется когорта больных, у которых микроскопически выявлены кислотоустойчивые микобактерии, однако молекулярно-генетические экспресс-методы GeneXpert MTB-RIF или Hain-test исключили *M. tuberculosis*. Другими словами речь идет о больных, страдающих заболеваниями лёгких, причиной которым являются нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), которые называются микобактериозами (МБ) лёгких [1].

В Национальной референс-лаборатории при Национальном центре туберкулёза, болезней лёгких и грудной хирургии (НРЛ НЦТБЛиГХ), начиная с 2009 года проводится ID-test, с помощью которого проводится идентификация *M. tuberculosis*. Начиная с 2014 года культуры образцов мокроты, в которых микроскопически выявлены кислотоустойчивые микобактерии, однако молекулярно-генетические экспресс-методы GeneXpert MTB-RIF или Hain-test исключили *M. tuberculosis* были архивированы в условиях Национальной референс-лаборатории. В 2017 году Национальная противотуберкулёзная программа приобрела специальные киты для идентификации НТМБ, методом GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain-test).

Проблема МБ органов дыхания пока ещё не осознана многими фтизиатрами и пульмонологами как актуальная и практически значимая. Без сомнения, значительное число больных МБ продолжают считаться больными ТБ, причем как МЛУ-ТБ, в чем можно согласиться с Baghaei P., et al. (2012) [5]. Вполне возможно, что часть больных МБ находятся под наблюдением пульмоно-

логов или терапевтов по поводу ХОБЛ, не получая соответствующего лечения [2, 7, 8]. В связи с такой ситуацией, врачи не знают особенностей течения и лечения этой патологии, нет специальных курсов обучения, не используются современные методы диагностики МБ [9]. Сегодня даже не ясно, в каких учреждениях следует лечить таких больных. Часто пациенты, страдающие МБ, находятся в одних палатах с больными ТБ и могут инфицироваться от них, а возможно и заражать их [3, 4].

**Цель исследования.** Провести идентификацию туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий у лиц с заболеваниями лёгких с определением спектра их чувствительности к противотуберкулезным препаратам и некоторым другим антибиотикам.

**Материал и методы исследования.** Диагноз МБ ставился при использовании официальных рекомендаций Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней по клиническим и микробиологическим критериям диагностики НТМБ [10].

➤ Клинические критерии соблюдались в совокупности: Наличие лёгочных симптомов, характеризующихся узловыми или полостными проявлениями (кавернами) на рентгенограмме грудной клетки или компьютерной томографии с высоким разрешением, которые свидетельствуют о наличии мультифокальных бронхоэктазов с множественными узловыми поражениями и наличие прогрессирующих лёгочных симптомов при исключении других схожих коморбитных лёгочных заболеваний;

➤ Микробиологические критерии: Положи-

Таблица 1.

## Спектр идентифицированных НТМБ

Вид НТМБ	Число пациентов, выделявших НТМБ					
	Множественно		Однократно		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Медленнорастущие</b>	20	13,7	4	16,7	24	14,1
<i>M. xenopi</i>	20	13,7	4	16,7	24	14,1
<b>Быстрорастущие</b>	126	86,3	20	83,3	146	85,9
<i>M. fortuitum</i>	89	61,0	8	33,3	97	57,1
<i>M. chelonae</i>	25	17,1	6	25,0	31	18,2
<i>M. abscessus</i>	12	8,22	6	25,0	18	10,6
<b>Всего</b>	146	85,9	24	14,1	170	100,0

тельная культура - результат, по меньшей мере, из двух отдельных отхаркиваемых образцов мокроты. Если результаты являются не диагностическими, мы повторяли мазки мокроты и культуры бактерий. Консультации специалистов были получены после идентификации НТМБ, которые являются либо редко встречающимися, либо которые могут представлять собой загрязнение окружающей среды. Пациенты, которые подозревались в заболевании МБ лёгких, но не отвечали диагностическим критериям, наблюдались до тех пор, пока диагноз не был прочно установлен или исключен. В случае верификации диагноза МБ лёгких, им организовали лечение, направленное на устранение потенциальных рисков с акцентом на индивидуальные подходы к терапии.

Нами также внедрены также рекомендации Американского торакального общества и американского общества инфекционных болезней для тестирования лекарственной восприимчивости микобактерий [6].

Спектр тестируемых препаратов избирательно включал ППР (изониазид, рифампицин, пирозинамид, этамбутол), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), аминогликозиды (амикацин, канамицин), макролиды (кларитромицин, азитромицин) и комбинированный режим антибиотикотерапии. При этом, спектр тестирования на лекарственную чувствительность имел зависимость от вида НТМБ.

Комплекс препаратов был выбран основываясь на их чувствительности к ПТП в сочетании с макролидами.

Все результаты микробиологической идентификации НТМБ интерпретировались в контексте клинических и рентгенологических данных пациента, чтобы определить, действительно ли у пациента лёгочная форма МБ. Всего было обработано 146 микроскопически положительных проб с отрицательным результатом GeneXpert MTB-RIF,

культуры которых были архивированы в период с 2014 по 2018 гг.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием персонального компьютера IBM PC в операционной среде Microsoft Windows XP, с помощью приложения Microsoft Excel 2007. Расчет ошибки выборочной средней величины проводили с учетом отклонения совокупности выборочной - «n» от совокупности генеральной - «p», с использованием коэффициента Стьюдента - «t». Достоверность различий учитывалась при «p» меньше 0,05.

**Результаты исследования.** Так, в 2017-2018 гг. в НРЛ НЦТБЛиГХ было исследовано 59930 образцов мокроты и выделено 6485 культур МБ. Из них 6315 культур относились к *Mycobacterium tuberculosis complex*, а 170 культур – к НТМБ, что составило 2,62% от общего числа выделенных культур МБ, причем у 146 (85,9%) из них культуры выделяли неоднократно.

Видовая идентификация рекультивированных штаммов НТМБ показала следующее: в основном выявлялись *M. fortuitum* (89 культур или 61,0%), *M. chelonae* (25 культур или 17,1%), *M. xenopi* (20 культуры или 13,7%) и *M. abscessus* (12 культуры или 8,22%).

**Обсуждение полученных результатов.** Полученные данные свидетельствуют о том, что впервые налаженная методология верификации МБ лёгких позволила своевременно поставить правильный диагноз, основанный на принципах доказательной медицины.

Среди идентифицированных штаммов, в основном выявлены быстрорастущие НТМБ *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* и один вид – медленнорастущих НТМБ - *M. xenopi*.

При обнаружении НТМБ в двух образцах и более и/или наличии характерных клинико-рентгенологических признаков пациентам ставили

diagnoz MB лёгких. Выявление НТМБ только в одном образце и/или отсутствие клинико-рентгенологических признаков МБ, обнаружение возбудителя расценивали как спорадическое из-за колонизации или контаминации его НТМБ [6].

**Вывод.** Несмотря на сравнительно большие расходы при идентификации НТМБ, проведение верификации диагноза у больных с МБ оправдано необходимостью предоставления практикующим врачам доказательных данных для эффективного ведения больных со схожей с ТБ лёгких картиной.

### Литература

1. Адамбекова А.Д. *Нетуберкулёзные микобактерии и их классификация* // Известия ВУЗ-ов, 2010; 7:43-7.
2. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., и др. *Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт* // Пульмонология: Практическая медицина, 2011; 3(51):39-50.
3. Скороход А.А., Шевель В.В., Козак А.Р., и др. *Сложный случай диагностики микобактериоза лёгких с применением инвазивных методов (клиническое наблюдение)* // Медицинский альянс, 2016;2:40-9.
4. Aliyu G, El-Kamary SS, Abimiku A, Brown C,

Tracy K, Hungerford L, et al. *Prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections among tuberculosis suspects in Nigeria*. PLoS One, 2013;8(5):e63170.

5. Baghaei P, Tabarsi P, Farnia P, Marjani M, Sheikholeslami FM, Chitsaz M, et al. *Pulmonary disease caused by Mycobacterium simiae in Iran's national referral center for tuberculosis*. J. Infect. Dev. Ctries., 2012;6:23–8.

6. Kotilainen H, Valtonen V, Tukiainen P, Poussa T, Eskola J, Jarvinen A. *Prognostic value of American Thoracic Society criteria for non-tuberculous mycobacterial disease: a retrospective analysis of 120 cases with four years of follow-up*. Scand J Infect Dis., 2013; 5:194–202.

7. Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, et al. *Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010*. Emerg Infect Dis. 2013;19:1889–91.

8. Prevots D R, Shaw P A, Strickland D, et al. *Non-tuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems*. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:970–6.

9. Satta G, McHugh TD, Mountford J, Abubakar I, Lipman M. *Managing pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Time for a patient-centered approach*. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:117–21.

10. Weiss CH, Glassroth J. *Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria*. Expert Rev Respir Med. 2012;6:597–612.

## ASPECTE CLINICO-BACTERIOLOGICE ALE TUBERCULOZEI CU DROGREZISTENȚĂ EXTINSĂ

**Dmitri SAIN**, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., **Ion Haidarli**, dr. hab. în șt. med., membru-coresp. AȘMM, **Sofia ALEXANDRU**, master în managementul sănătății publice, **Anna DONICA** – master în managementul sănătății publice,

**Lidia RĂVNEAC**, dr. în șt. med., conf. cercet., **Galina CRIVENCO**, dr. în șt. med., conf. cercet., **Tamara TUDOS**, dr. șt. med., conf. cercet., **Victor EFTODI**, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., **Sergei CIOBANU**, **Evghenia CULA**, **Irina MARUȘCEAC**

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

e-mail: [dmitriisain@rambler.ru](mailto:dmitriisain@rambler.ru) GSM+373 69383128

### Rezumat

În cadrul luptei antituberculoase o atenție deosebită necesită coordonarea activităților de asigurare a controlului eficient al infecției, inclusiv al stopării răspândirii formelor de tuberculoză drogerezistentă (TDR). O povară considerabilă și pericol evident reprezintă tuberculoza multidrogerezistentă, cu rezistență extinsă și extrem de extinsă (M/X/XXDR), care capătă răspândire de mare amploare. Prin studiul făcut, pe perioadele 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018, asupra managementului tratamentului antituberculos al formelor de TB M/X/XXDR, s-au stabilit anumiți factori determinanți în producerea rezistenței extinse și extrem de extinse, cât și în posibilitățile de vindecare a acestor forme de tuberculoză. Procesul de tratament a fost realizat după schemele personalizate, elaborate pentru întreg lotul de pacienți în conformitate cu caracterul rezistenței și nivelul toleranței preparatelor antituberculoase. Rezultate pozitive în tratamentul tuberculozei cu rezistență extinsă după schemele personalizate, s-au obținut la 89,8% de cazuri.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, tratament, drogerezistență extinsă.

### Summary. Clinical and bacteriological aspects of tuberculosis with extended drug resistance

In the fight against tuberculosis, special attention needs to be given to coordinating activities to ensure effective infec-

tion control, including stopping the spread of drug resistant tuberculosis (TDR) forms. A considerable burden and obvious danger is tuberculosis with multidrug, extended and extremely extended resistance (M/X/XXDR), which is spreading widely. Through the study, during the periods 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018, on the management of the TB treatment of the forms of TB M/X/XXDR, certain determinants were established in producing the extended and extremely extended resistance, as well as the problem the healing possibilities of these forms of tuberculosis. The treatment was performed according to the customized schemes developed for the whole group of patients according to the character of the resistance and tolerance of the anti-tuberculosis preparations. Positive results in the treatment of tuberculosis with extended resistance, according to the personalized schemes, were obtained in 89.8% cases.

**Key-words:** tuberculosis, treatment, extensive drug resistance

#### **Резюме. Клинико-бактериологические аспекты туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью**

В борьбе с туберкулезом особое внимание следует уделять координации действий, направленных на обеспечение эффективного инфекционного контроля, включая прекращение распространения форм туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ТЛУ). Значительным бременем и очевидной опасностью является туберкулез с множественной, широкой и абсолютной резистентностью (M/X/XXDR), который распространяется безудержно. В ходе исследования, проведенного в течение периодов 2011–2012, 2013–2014, 2015–2016, 2017–2018 годов, посвященного лечению ТБ M/Ш/ТЛУ, были установлены определенные факторы детерминирующие возникновение широкой и абсолютной резистентности, а также осложняющие возможности излечения этих форм туберкулеза. Процесс лечения проводился по индивидуализированным схемам, разработанным для всей группы пациентов, основанные на характер устойчивости и переносимости препаратов. Положительные результаты при лечении туберкулеза с расширенной резистентностью, согласно персонализированным схемам, были получены в 89,8% случаев.

**Ключевые слова:** туберкулёз, лечение, широкая лекарственная устойчивость

#### **Introducere**

În controlul tuberculozei fenomenul rezistenței antituberculoase reprezintă o problemă majoră, inclusiv la scară națională. Indici înalți ai frecvenței tulpinilor rezistente a *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase se înregistrează în regiunile cu morbiditate înaltă, cât și în țările cu incidență scăzută a acestei infecții. Actualmente se insistă asupra necesității stringente de coordonare a activităților în asigurarea unui control eficient al acestui tip de infecție tuberculoasă, inclusiv în stoparea răspândirii formelor de M/XDR-TB, care reprezintă o povară considerabilă pentru state, îndeosebi pe fondalul crizei economice mondiale [2]. Un pericol deosebit reprezintă tuberculoza cu germeni extrem de rezistenți (XDR-TB – extenden drug resistant tuberculosis, și XXDR-TB – extremely extensive drug resistance tuberculosis) pentru cazurile cu rezistență la toate drogurile de linia I și a II-a [1]. Prin creșterea evidentă a riscului de dezvoltare a rezistenței la preparatele antituberculoase, eșecul tratamentului antituberculos continuă să reprezinte o provocare pentru majoritatea Programelor de control al tuberculozei. Pentru detectarea eșecurilor pe parcursul terapiei, în monitorizarea pacienților cu TB M/XDR, ghidurile OMS recomandă asocierea microscopiei frotiului din sputa, cât și a culturii [3, 4]. Cele mai multe dintre cazuri cu germeni multidrogrezistenți sunt făcute pe motiv de non-complianță la tratament, pierdere a pacientului din supraveghere, monoterapie, carențe în educația sanitară a pacienților. Astfel, în lume, rata de succes

în tratamentul tuberculozei multidrogrezistente este între 55 și 85% [5].

Deoarece, tuberculoza cu rezistență extinsă a devenit o problemă globală, la scară națională ea necesită studiere în plan metodologic de diagnosticare și pentru cunoașterea dimensiunilor acestei probleme, pentru lărgirea gamei de antibiotice la care se va face testarea și corijarea schemelor de tratament, cât și pentru identificarea posibilităților de prevenire a formării acestui tip de rezistență.

**Scopul studiului:** Determinarea particularităților clinico-bacteriologice ale tuberculozei multidrogrezistente, cu rezistență extinsă și extrem de extinsă (M/X/XXDR).

**Material și metode.** Analiza pe anumiți parametri clinico-bacteriologici a cazurilor de TB M/X/XXDR aflate sub tratament antituberculos în secțiile MDR pe perioadele 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018.

**Rezultate.** Analiza ponderii și spectrului chimiorezistenței antituberculoase din perioada 2011-2012 s-a făcut pe 4108 de cazuri de tuberculoză din cadrul strategiei DOTS și DOTS Plus aflate sub tratament, inclusiv 75,9% de sex masculin și 24,0% de sex feminin, raportul b/f constituind 3,16/1,0, la care spectrul rezistenței medicamentoase purta un anumit caracter: Testat HRES (toate 4) a constituit 70,5% (2896); MDR (testat HR) – 10,2% (420); Testat primar (HRES) – 55,7% (2291); MDR primar (test HRES) – 4,3% (180); Polirezistență (HRES) – 5,6% (230); Monorezistență (HRES) – 11,8% (485); H=R –



18,5% (761); R=R – 11,0% (454); E=R – 8,7% (358); S=R – 21,4% (880).

Pe grupe de vârstă cele mai frecvente cazuri de tuberculoză supuse tratamentului antituberculos s-au consemnat la vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani (*Tabelul 1*), vârful curbei aflându-se la vârsta 35-44 (26,7%) și 45-54 (25,5%) de ani.

*Tabelul 1*

**Distribuirea tuberculozei pe grupe de vârstă**

Vârsta\abs/%	abs	%
15-24	150	3,6
25-34	809	20,6
35-44	1100	26,7
45-54	1050	25,5
55-64	799	19,4
65+	200	4,8
total	4108	

Conform datelor Comitetului de Recrutare, în perioada 2011-2012 în cohorta pentru tratamentul tuberculozei rezistente au fost selectați 337 de pacienți cu TB M/X/XXDR, inclusiv 284 de pacienți de sex masculin și 53 – de sex feminin, raportul b/f constituind 5,3/1,0, la care spectrul rezistenței medicamentoase purta următorul caracter: grupa HRESAgFq constituie 47,5% (160); grupa HRESAgFqEto – 36,2% (122); grupa HRESAgFqPas – 15,4% (26); grupa HRESAgFqCs – 0,89% (3); grupa HRESAgFqEtoPas – 4,4% (15); grupa HRSAgFqEto – 0,89% (3); grupa XXDR – 2,3% (8). Pe grupe de vârstă cele mai frecvente cazuri de tuberculoză cu rezistență extinsă supuse tratamentului antituberculos s-au consemnat la vârsta cuprinsă între 25 și 54 de ani (*Tabelul 2*), vârful curbei aflându-se la grupa de vârstă 25-34 (31,4%) și 45-54 (22,7%) de ani.

În cadrul rezistenței medicamentoase a tuberculozei din 160 (47,5%) de cazuri de rezistență extinsă (HRESAgFq), la 36,2% s-a notificat asocierea rezistenței și la Eto, iar la 4,4% – și la EtoPAS.

Pentru evaluarea particularităților tabloului clinic și evoluției tuberculozei cu M/X/XXDR din perioada 2013-2014,, au fost analizate 88 de cazuri de tuberculoză pulmonară aflate la tratament antituberculos în secțiile de TB MDR ale Institutului de Ftiziopneumologie. După tipul cazului de tuberculoză, producerea chimiorezistenței extinse s-a constatat la 76,1% (67 de cazuri) din grupul retratament, inclusiv 39,7% (35 de cazuri) constituia grupa de eșec terapeutic și 36,3% (32 de cazuri) din categoria recidivă a tuberculozei MDR. La 23,8% (21 de cazuri) tuberculoza M/XDR purta caracter primar, adică s-a dezvoltat la

caz nou de tuberculoză. Ponderea pacienților de sex masculin constituie 84,1% și cea a pacienților de sex feminin – 15,9%, raportul bărbați:femei (74:14) fiind de 5,2:1,0. Pe grupe de vârstă 88,7% revin grupei productive și apte de muncă (25-54 de ani).

*Tabelul 2*

**Distribuirea TB X/XXDR pe grupe de vârstă**

Vârsta\abs/%	abs	%
<17 ani	2	0,6
18-24	35	10,4
25-34	106	31,4
35-44	74	21,9
45-54	76	22,7
55-64	44	13,0
total	337	

Conform statutului social pacienții cu condiții de trai nesatisfăcătoare constituie 80,7% (71 de cazuri), fără anumit loc de trai – 19,3% (17 cazuri), fără studii – 20,4% (18 cazuri), cu studii primare – 59,1% (52 de cazuri), cu studii medii – 27,3% (24 cazuri). Din totalul de cazuri, 40,9% (36 de cazuri) constituie pacienții celibatari, 64,7% (57 de cazuri) – pacienții cu invaliditate pe patologia tuberculoză M/XDR, 32,9% (29 de cazuri) – pacienții pensionați, 30,1% (27 de cazuri) – pacienții fără poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală și doar 19,3% (17 cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Până la producerea drogrezistenței extinse doar la 44,3% (39 de cazuri) a fost stabilit contactul cu sursa de infecție tuberculoasă, iar factorii agravanți au fost prezenți la 45,6% (40 de cazuri) – abuz de alcool, și patologia concomitentă și asociată a constituit 78,4% (69 de cazuri).

Depistarea tuberculozei cu drogrezistență extinsă la 100% de cazuri s-a făcut prin adresare, adică în perioada când pacienții prezentau simptomatologie caracteristică pentru tuberculoză pulmonară – tusea cu expectorație (100%), dispnee (83,3%), intoxicație tuberculoasă (100%). Debutul bolii la 94,4% de pacienți a fost de evoluție subacută și la 5,5% (3 cazuri noi) procesul s-a dezvoltat acut și aceasta denotă gradul scăzut de integrare a serviciului de ftiziopneumologie cu medicina primară. La 45,4% (40 de cazuri) de pacienți recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a stării sociale nesatisfăcătoare.

Pe formele clinico-anatomice ale tuberculozei predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă – 42,1% (37 cazuri), tuberculoza fibro-cavitară a con-

Tabelul 3

## Scheme personalizate de tratament al tuberculozei cu rezistență extinsă

Tip rezistență	Schema personalizată de tratament	Durata
RR	A. H-Fq-Bdq-Lzd-Cs/Clz H-Fq-Lzd-Cs/Clz B. H-Cm/Am-Z-E-Fq-Eto H-Z-E-Fq-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HR, HRS	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Cm/Am-Fq-Z-E-Cs/Clz-Lzd Fq-Z-E-Cs/Clz-Eto C. Cm/Am-Fq-Z-E-Cs/Clz-Eto Fq-Z-E-Cs/Clz-Eto	6 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRE, HRES	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Cm/Am-Fq-Z-Cs/Clz-Lzd Fq-Z-Cs/Clz-Lzd C. Cm/Am-Fq-Z-Cs/Clz-Eto/PAS * Fq-Z-Cs/Clz-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRES Eto	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Cm/Am-Fq-Z-Cs/Clz-Lzd* Fq-Z-Cs/Clz-Lzd C. Cm-Fq-Dlm-Lzd-Cs/Cfz-Z Fq-Lzd-Cs/Cfz-Z	6 luni 12-14 luni 6 luni 12-14 luni 6 luni 12-14 luni
HRES Fq	A. Cm/Am-Bdq-Lzd-Cs+/-Clz-Z-Eto Lzd-Z-Eto-Cs+/-Clz B. Bdq-Lzd-Z-Cs/Cfz-Eto+/-Pas Lzd-Z-Cs/Cfz-Eto+/-Pas C. Imp/Cs-Amx/Clv-Dlm-Lzd-Z-Eto-Cs+/-Cfz Lzd-Z-Eto-Cs+/-Cfz	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRES Inj(Cm/Am)	A. Bdq-Lzd-Fq-Cs/+Clz Lzd-Fq-Cs/+Clz B. Imp/Cs-Amx/Clv-Fq-Lzd-Cs-Z-Eto+/-Pas Fq-Lzd-Cs-Z-Eto+/-Pas C. Bdq-Lzd-Fq-Cs/Clz-Z-Eto Lzd-Fq-Cs/Clz-Z-Eto D. Fq-Lzd-Cs/Clz-Z-Eto-Dlm Fq-Lzd-Cs/Clz-Z-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni
HRES Fq Inj (Cm/Am)	A. Bdq-Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto B. Imp/Cls-Amx/Clv-Bdq-Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto/Pas Lzd-Cs/Clz-Z-Eto/Pas; C. Imp/Cls-Amx/Clv-Lzd-Cs/+Clz-Z-Dlm-Eto Lzd-Cs/+Clz-Z-Eto	6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni 6-8 luni 12-14 luni

stituit 32,9% (29 de cazuri), tuberculoza pulmonară diseminată – 25,0% (22 de cazuri).

În perioada de studiu 2015-2016 au fost încadrați în tratamentul antituberculos 79 de pacienți cu drogerezistență extinsă. După tipul cazului de tuberculo-

ză, dezvoltarea chimiorezistenței extinse s-a constatat la 29,1% (23 de cazuri) din grupul eșec terapeutic, inclusiv la 4 pacienți cu eșec terapeutic repetat, la 15,1% (12 cazuri) din categoria recidivă a tuberculozei multidrogezistente, la 18,9% (15) de pacienți,

care au comis un abandon (pierdut din supraveghere), la 17,7% (14 cazuri) din grupa cu abandon repetat și la 19,0% (15) din grupa caz nou. Tuberculoza M/XDR s-a constatat dezvoltată la 19,0% (15) de caz nou. Pe sexe pacienții de sex masculin constituie 69,6% și cei de sex feminin – 30,3%, raportul bărbați/femei (55/24) fiind de 2,3/1,0. 89,8% de pacienți aparțin de grupa productivă și aptă de muncă (25-54 de ani).

După statutul social 74,6% (59) de pacienți fac parte din grupa de populație social vulnerabilă, și anume: fără loc de trai – 12,6% (10 cazuri), condiții de trai nesatisfăcătoare – 49,3% (39 de cazuri), fără studii – 8,8% (7 cazuri), cu studii primare – 44,3% (35 cazuri), cu studii medii – 37,9% (30 cazuri). Din totalul de cazuri, 31,6% (25 cazuri) constituie pacienții celibatari, 48,1% (38 cazuri) – pacienții cu invaliditate pe patologia de tuberculoză M/XDR, 49,3% (39 cazuri) – pacienții fără poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală, neîncadrați în câmpul muncii constituie 67,0% (53) și doar 29,1% (23 cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Până la dezvoltarea drogrezistenței doar la 15 cazuri (18,9%), la care procesul purta caracter primar, a fost stabilit contactul cu sursa de infecție tuberculoasă, iar la 60 (75,9%) de cazuri au fost prezenți factori agravanți, inclusiv la 96,2% (76) de cazuri – fumatul de tutun și la 75,9% (60 cazuri) – abuz de alcool.

Din metodele de depistare a tuberculozei drogrezistente extinse la 100% de cazuri s-a făcut prin adresare directă a pacientului cu prezentarea simptomatologiei caracteristice pentru tuberculoză pulmonară – tusea cu expectorație (100%), dispnee (82,2%), intoxicație tuberculoasă (100%). La 92,4% (73) de pacienți debutul bolii a fost de evoluție subacută și la 20,2% (16 cazuri noi) procesul a evoluat acut și aceasta denotă gradul scăzut de activități antituberculoase a serviciului de ftiziopneumologie în comun cu medicina primară. La 10,1% (8 cazuri) de pacienți recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a statutului social nefavorabil.

Pe formele clinico-anatomice 30,3% (24 de cazuri) îi revin tuberculozei pulmonare fibro-cavitare, 25,3% (20 cazuri) – tuberculozei pulmonare infiltrative, tuberculoza generalizată plasându-se pe locul trei cu 22,7% (18 cazuri), urmată de tuberculoza pulmonară diseminată cu 21,5% (17 cazuri), patologia concomitentă și asociată a fost prezentă la 75,9% (60 de cazuri), co-infecția HIV – la 26,5% (21) de cazuri.

Procesul tuberculos extins este însoțit de destrucții multiple bilaterale la 70% de cazuri și la 52% de

cazuri sunt prezente sechele de tuberculoză în formă de pneumofibroscleroză preponderent metatuberculoasă pronunțată. Toate cazurile erau caracterizate de rezistență la preparatele HRSE, Cm, Am, Km, Fq, la 37,9% (30 de cazuri) s-a notificat rezistență și la Eto, iar la 17,7% (14 cazuri) – și la Paser.

În asocierea TB/HIV schemele standard și personalizate se suplimentau cu terapia antiretrovirală (TARV). Durata de 6 luni de tratament a contribuit esențial la ameliorarea stării generale la 98,7% de pacienți. La aceștia s-a obținut conversia sputei, iar la 15,2% (12 cazuri) s-a obținut conversia și prin cultura BACTEC, și doar la 1,2% (un caz) procesul fibro-cavitar cronic a progresat și s-a rezultat cu exitus letal peste 17 zile de la internare. În tratamentul tuberculozei cu drogrezistență extinsă conform schemelor personalizate, s-au obținut rezultate pozitive la 98,7% de cazuri.

Pe parcursul perioadei 2017-2018 în tratamentul antituberculos au fost încadrați 126 de pacienți cu TB XDR. După tipul cazului de tuberculoză dezvoltarea chimiorezistenței extinse s-a constatat la 30,1% (38 de cazuri) din categoria recidiva tuberculozei multidrogrezistente, la 22,2% (28 de cazuri) din grupul eșec terapeutic, la 11,1% (14 cazuri) de pacienți care au comis abandon sau întreruperi repetate ale tratamentului (pierdut din supraveghere), la 36,5% (46 de cazuri noi) tuberculoza M/XDR era de caracter primar. Raportul bărbați/femei fiind de 5,0/1,0 (105/21), ponderea pacienților de sex masculin constituie 83,3% și cea a pacienților de sex feminin – 16,6%. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă scoate în evidență o deplasare a maximumului de tuberculoză cu drogrezistență extinsă la grupele de vârstă 25-54 de ani (90,6%).

Conform statutului social, 81,7% (103 de cazuri) de pacienți locuiesc în condiții de trai nesatisfăcătoare, 12,6% (16 cazuri) nu posedă un anumit loc de trai, 18,2% (23 de cazuri) nu au făcut oarecare școlarizare, 52,5% (70 de cazuri) sunt cu studii primare și 25,3% (32 de cazuri) – cu studii medii. Pacienții cu invaliditate pe patologia de tuberculoză constituie 47,6% (60 de cazuri), pacienții celibatari – 32,5% (41 cazuri), pacienții care nu posedă poliță de asigurare obligatorie de asistență medicală – 49,2% (62 de cazuri), și 28,5% (36 de cazuri) constituie pacienții încadrați în câmpul muncii.

Contactul cu sursa de infecție tuberculoasă până la depistarea drogrezistenței extinse a fost stabilit doar la 46 de cazuri (24,0%), la care M/XDR purta caracter primar, la 93 (73,8%) de cazuri au fost prezenți factori agravanți, inclusiv la 44,0% (41) de cazuri – fumatul de tutun și la 55,9% (52 de cazuri) – abuz de alcool.

Tuberculoza cu drogrezistență extinsă a fost depistată exclusiv prin metoda pasivă – prin adresare directă a pacientului în perioada când era prezentă simptomatologia caracteristică pentru tuberculoză pulmonară progresivă – tusea cu expectorație (100%), dispnee (80,0%), intoxicație tuberculoasă (100%). La 90,4% de pacienți debutul bolii a fost de evoluție subacută, la 24,6% (31 cazuri noi) procesul a evoluat acut și aceasta denotă gradul scăzut de integrare a serviciului de ftiziopneumologie cu medicina primară. Recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată și a statutului social nefavorabil la 12,0% (15 cazuri) de pacienți.

La compartimentul formelor clinico-anatomice ale tuberculozei predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă cu 47,8% (59 de cazuri), urmată de tuberculoza pulmonară fibro-cavitară cu 29,3% (37 de cazuri) și de tuberculoza pulmonară diseminată cu 23,8% (30 de cazuri). Patologia concomitentă și asociată a constituit 76,2% (96 de cazuri), co-infecția TB/HIV – 14,2% (18 cazuri).

Ca și în perioadele precedente, la majoritatea cazurilor procesul tuberculos era reprezentat de destrucții multiple bilaterale, la 2/3 (66,6%) erau prezente sechele de tuberculoză – pneumofibroscleroză meta- și post-tuberculoasă pronunțată, bronșiectazii și formațiuni buloase. La toate cazurile era prezentă rezistența la preparatele HRSECm, AmKm, Ftorchinolone, la 63,5% (80 de cazuri) s-a constatat rezistență și la Etionamidă, iar la 16,6% (21 cazuri) – și la Paser. Astfel, s-a stabilit anumită variabilitate mai frecventă a spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* către drogurile antituberculoase: 1. HRES EtoFqCmAmPaser; 2. HR CmAmEtoELfx; 3. HRE EtoOfx; 4. HRESFq; 5. HRES CmKmAmEto; 6. HRES CmEtoLfxPaser; 7. HRES CmKmAmLfxEtoPaser; 8. HRES CsOfxEto; 9. HRES EtoCm; 10. HRES EtoCmLfx; 11. HRES EtoKm; 12. HRES EtoKmFq; 13. HRES Eto. Aceste variabilități au necesitat elaborarea și aplicarea schemelor personalizate de tratament.

Pentru întreg lotul încadrat în tratamentul antituberculos s-au elaborat scheme personalizate de tratament ținând cont de caracterul rezistenței și gradul toleranței preparatelor, inclusiv pentru pacienții cu rezistență la preparatele injectabile, Ftorchinolone, Etionamid și PAS, schema standard recomandată de OMS se suplimenta cu preparate de generație nouă

– Linezolid, Imipinem/Cilastatin, Amoxicilină/Acid clavulonic, Bedaquilina, Delamanida, Clofazimina (Tabelul 3).

În perioada de studiu s-au notificat anumiți factori determinanți (cu pondere mai înaltă) în dezvoltarea tuberculozei cu chimiorezistență extinsă – grupa de pacienți de sex masculin, grupa de vârstă productivă și aptă de muncă, grupa de populație social vulnerabilă, prezența patologiei concomitente și asociate, prezența factorilor agravanți.

La întreg lotul de pacienți durata medie de spitalizare a fost de 165 de zile pentru TBpreXDR și de 204 zile pentru formele XDR de tuberculoză. Această tactică de tratament a contribuit esențial la ameliorarea stării generale la 81,7% (103) de pacienți, cât și la obținerea conversiei sputei prin microscopie, iar la 81,0% (102 cazuri) s-a obținut conversia și culturii prin BACTEC, și la 18,2% (23) de cazuri cu depistare tardivă a tuberculozei generalizate, pe fondal de intoxicație tuberculoasă și insuficiență poliorganică, s-au notificat rezultate negative.

### Concluzii

1. În domeniul luptei antituberculoase un pericol deosebit îl reprezintă problema globală – tuberculoza cu rezistență extinsă și extrem de extinsă (X/XXDR). Pentru combaterea oportună a tuberculozei X/XXDR se recomandă perfecționarea metodelor de diagnosticare și tratament, cât și a activităților de prevenire a formării rezistenței extinse.

2. Tuberculoza cu drogrezistență extinsă se depistează în exclusivitate prin metoda pasivă – prin adresare directă cu prezentarea simptomatologiei caracteristice pentru tuberculoza pulmonară progresivă (tusea cu expectorație, dispnee, intoxicație tuberculoasă, debutul bolii cu evoluție subacută).

3. Rezultatele studiului au pus în evidență factorii principali determinanți în producerea tuberculozei cu rezistență extinsă – pacienți de sex masculin (76,2%), grupa de vârstă productivă și aptă de muncă (83,5%), grupa de populație social vulnerabilă (79,0), prezența patologiei concomitente și asociate (77,3%), prezența factorilor agravanți (75,6%), depistare tardivă prin metoda pasivă (100%), debutul tuberculozei cu evoluție subacută (92,4%).

4. S-au stabilit mai frecvente anumite variabilități ale spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase, care au necesitat elaborarea și aplicarea schemelor personalizate de tratament.

5. Eficientizarea tratamentului tuberculozei cu chimiorezistență extinsă s-a făcut în baza calculării dozei preparatelor injectabile (Cm, Km, Am) necesară pentru administrare pornind din cunoașterea dozei minimale de droguri către care *M. tuberculosis* posedă rezistență.

6. Perfecționarea schemelor standard DOTS-Plus de tratament al tuberculozei cu rezistență extinsă, în funcție de faza procesului inflamator, caracterul sensibilității micobacteriei și toleranței preparatelor anti-tuberculoase de linia II, s-a rezultat cu lărgirea criteriilor de includere în cohortă și majorarea numărului de pacienți tratați (de la 19,1% la 67,6%).

7. Implementarea schemelor personalizate de tratament complex al tuberculozei rezistente și diferențierea regimurilor de tratament a influențat pozitiv (scădere) rata cheltuielilor financiare pe contul reducerii duratei spitalizării de 1,35 ori, creșterea numărului de

pacienți tratați de 1,46 ori și a eficienței tratamentului (debaclare) cu 10,6%.

8. În tratamentul tuberculozei XDR conform schemelor personalizate, s-au obținut rezultate pozitive la 90,2% de cazuri.

#### Bibliografie

1. Mirela Mitrea, Victoria Bîrluțiu, M. Deac. *O boală extrem de gravă – tuberculoza cu rezistență extinsă (TB XDR)*. Acta medica transilvanica, vol II, nr.3, 2011, pag.80-82.

2. Tuberculosis: diagnostics technology and market landscape. 4rd ed. Geneva: WHO, UNITAID. 2015.

3. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national Programmes. Geneva, 2010.

4. WHO. Guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. Geneva, 2011.

5. World Health Organization 2015. *План действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ*.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ЧАСТОТЫ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Квитослава МАЖАК, канд. биол. наук

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Львовского национального медицинского института имени Данила Галицкого

#### Резюме

У 608 впервые выявленных больных на деструктивный туберкулез легких с бактериовыделением (в 25% случаев с мультирезистентностью возбудителя) и у 188 больных без деструкции изучены особенности изменений биохимических процессов, а также сочетание генетических маркеров крови при различном течении специфического процесса. Проведенными исследованиями установлено, что основными чертами патоморфоза в последнее время были рост заболеваемости деструктивными распространенными формами туберкулеза легких с бактериовыделением, повышение среди стационарного контингента больных удельного веса пациентов с диссеминированным - 51,0 % и инфильтративным – 46,9 % туберкулезом легких. Установлено, что применение дифференцированного подхода к лицам с разным генетическим фоном, направленностью и выраженностью изменений биохимических процессов при использовании патогенетических средств в комплексной химиотерапии дает возможность предотвратить развитие побочных реакций на антимикобактериальные препараты или уменьшить их тяжесть, уменьшает уровень эндогенной интоксикации, оптимизирует адаптационные резервы, балансирует окислительно-восстановительные процессы

**Ключевые слова:** туберкулез, антимикобактериальные препараты, биохимические исследования

#### Summary. Biochemical aspects of formation of destructive forms of pulmonary tuberculosis with bacteria treatment in conditions of the growing frequency of chemical resistance of the caster

In 608 newly diagnosed patients for destructive pulmonary tuberculosis with bacterial excretion (in 25% of cases with multiresistance of the pathogen) and in 188 patients without destruction, the features of changes in biochemical processes were studied, as well as a combination of genetic blood markers for different specific process. Studies have established that the main features of pathomorphosis in recent years have been an increase in the incidence of destructive common forms of pulmonary tuberculosis with bacterial excretion, an increase among the stationary cohort of patients with the proportion of patients with disseminated - 51.0% and infiltrative - 46% of pulmonary tuberculosis. It has been established that the use of a differentiated approach to individuals with different genetic backgrounds, orientation and severity of changes in biochemical processes when using pathogenetic agents in complex chemotherapy makes it possible to prevent

the development of adverse reactions to antimycobacterial drugs or reduce their severity, reduces the level of endogenous intoxication, optimizes adaptation reserves, balances redox processes.

**Key-words:** tuberculosis, antimycobacterial drugs, biochemical

Увеличение в общей структуре заболеваемости на туберкулез удельного веса деструктивного туберкулеза легких, частоты тяжелых, остро прогрессирующих форм, необходимость повышения эффективности лечения на фоне частоты роста резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам диктуют настоятельную необходимость дальнейшего исследования патогенеза заболевания, уточнения механизмов развития деструкции и разработки новых технологий этиопатогенетической терапии, что позволит повысить качество лечения и его последствия, уменьшить резервуар туберкулезной инфекции, в т. ч. химиорезистентной, количество дней временной нетрудоспособности и уровень инвалидности. В сложной иерархии биосимбиотических взаимоотношений МБТ и макроорганизма исход туберкулезного процесса находится в полной зависимости от иммунометаболического статуса, интенсивности нарушений функционального состояния организма больного, метаболизма легочной ткани.

**Цель исследования.** Изучить биохимические аспекты формирования деструктивных форм туберкулеза легких с бактериовыделением в условиях возрастающей частоты химиорезистентности возбудителя и разработать пути коррекции возникающих нарушений.

**Материал и методы.** Для выяснения причин неэффективного лечения проведен анализ клинических наблюдений, специальных биохимических исследований и эффективности лечения 608 впервые выявленных больных на деструктивный туберкулез легких с бактериовыделением (в 25% случаев с мультирезистентностью возбудителя) и 188 больных без деструкции на стационарном этапе лечения в возрасте от 18 до 60 лет. Мужчин было 72 %. У 78% больных выявлена сопутствующая патология: хронические неспецифические заболевания легких (47,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (36,6 %), сердечно-сосудистая недостаточность (32%), сахарный диабет (8%). Все обследованные больные были ВИЧ-отрицательными. Всем больным проводили интенсивную терапию стационарного этапа лечения соответственно адаптированной в Украине DOTS-стратегии, общеклинические, рентгеномографические, функциональные и лабораторные методы обследования. С целью повышения

эффективности химиотерапии и коррекции нарушений метаболических процессов апробировано дифференцированное использование медикаментозных и немедикаментозных (озоно-лазеротерапия) патогенетических средств.

В качестве материала для проведения биохимических исследований использовали эритроциты и сыворотку крови. Мембраны эритроцитов выделяли общепринятыми методами. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов судили по содержанию начальных (диеновые конъюгаты – ДК) и конечных продуктов (малоновый диальдегид - МДА) этих процессов. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по активности церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови и ключевых ферментов антиоксидантного статуса – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Содержание аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови определяли методом Martinek в модификации G.Giusti (1974). Неспецифическую реактивности организма оценивали по динамике изменений показателей реакций острой фазы воспаления: гаптоглобина (Hr), трансферрина (Tr), фибриногена (Ф), С-реактивного белка (С-РБ), протеинограммы. О напряженности протеолитических процессов судили за величиной активности протеиназ (ПА),  $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$  – ПИ). В отдельных случаях, с целью раскрытия механизмов формирования гипоксических состояний и усиления метаболической интоксикации изучалась изоструктура НАД-зависимых дегидрогеназ: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ), ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы. Изоферментный спектр лактат- (ЛДГ<sub>1-5</sub>), малат-(МДГ<sub>1-4</sub>), сукцинатдегидрогеназ (СДГ<sub>1-4</sub>) изучали методом электрофореза с последующей инкубацией в специфических смесях. Степень выраженности эндогенной интоксикации организма оценивали по уровню молекул малой и средней массы (ММС), рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Я.Я.Кальф-Калифа, ядерный индекс интоксикации (ЯИИ). У больных определяли следующие генетические маркеры: фенотип гаптоглобина (Hr) по Davis в модификации Н.П. Осинной (1982), тип инактивации ГИНК по Л.П. Гребеннику (1961), группы крови и резус фактор. Контрольную группу составила кровь 30 доноров. При статистиче-

ской обработке материала использованы критерии вероятности Стюдента, метод Фишера.

**Результаты.** Проведенными исследованиями установлено, что основными чертами патоморфоза в последнее время были рост заболеваемости деструктивными распространенными формами туберкулеза легких с бактериовыделением, повышение среди стационарного контингента больных удельного веса пациентов с диссеминированным - 51,0 %, инфильтративным – 46,9 % туберкулезом легких. Установлено, что особенностями формирования деструктивного туберкулеза легких было развитие заболевания на фоне выраженной интенсификации процессов ПОЛ (увеличения уровня ДК в 1,8 раза, МДА – в 2,2, угнетения антиоксидантного потенциала организма - снижение активности СОД на 55%, каталазы на 65%, увеличения уровня эндогенной интоксикации - ММС в 2 раза, ЛИИ также в 2 раза. Одновременно регистрировались нарушения белкового обмена, общий белок достоверно снижался ( $59 \pm 2$  г/л) как в сравнении с показателями контроля ( $p < 0,05$ ), так и в сравнении с больными без деструктивных изменений в легких ( $p < 0,05$ ). Уровень Нр был повышен в 1,8 раза, Тф в 1,5, фибриноген – 2,4, мочевины - 1,9; уровень ЦП достоверно превышал контрольные значения у 93% больных, концентрация С-РБ превышала контрольные значения в среднем на 178%, частота встречаемости патологических величин АДА (более  $26,5 \pm 1,44$  ус. ед.) составила 74%, гиперферментемия развивалась в основном за счет прироста активности 2-дезоксидеокси-АДА – в среднем на 91%. Обнаружено высокую степень корреляции между активностью АДА, АДА-2, концентрацией С-РБ и ММС, а также Нр, что свидетельствует о вовлечении иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток в патологический процесс. У больных с наличием выраженных деструктивных изменений наблюдался более выраженный дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы.

Применение интенсивной полихимиотерапии на фоне сопутствующей патологии осложняется побочными реакциями (ПР), частота которых составила в среднем 37%. Проведенные исследования позволили установить, что среди больных туберкулезом легких с различным генетическим фоном имеется существенная разница в предрасположенности к развитию ПР от химиопрепаратов. В группе лиц с неблагоприятным сочетанием генетических маркеров (фенотип Нр 2:2, слабый тип инактивации ГИНК, В (Ш) группа крови, Rh-) развитие ПР реакций возникает у 95% случаев. При других сочетаниях маркеров ПР возникают

только у 23,6% случаев. Применение дифференцированного подхода к лицам с разным генетическим фоном при использовании патогенетических средств в комплексной химиотерапии дает возможность предотвратить развитие ПР или уменьшить их тяжесть. Среди больных, которые получали разные методы патогенетической терапии были в основном лица с относительно неблагоприятной комбинацией генетических маркеров, остро прогрессирующими распространенными процессами в легких.

**Заключение.** Дифференцированное применение патогенетических средств в зависимости от направленности и выраженности изменений биохимических процессов, а также сочетания генетических маркеров крови в интенсивной фазе стационарного этапа химиотерапии способствует повышению на 27% частоты закрытия деструкций в легочной ткани, улучшает переносимость противотуберкулезных препаратов, уменьшает уровень эндогенной интоксикации, оптимизирует адаптационные резервы, балансирует окислительно-восстановительные процессы у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

#### Литература

1. Ю. І. Фещенко, *Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення.* Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, О. П. Чоботар, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкіна // *Інфекційні хвороби.* - 2017. № 4. С. 10-21. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor\\_2017\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_4_4)
2. Yu. I. Feshchenko, N.A. Lytvynenko, H.O. Varytska, O.P. Chobotar, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko, V.V. Davydenko, L.V. Shcherbakova, N.V. Hrankina *Prospects for improving the treatment efficacy for patients with multidrug resistant tuberculosis: global trends and national advances.* - [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil\\_2016\\_1\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2016_1_8)
3. Мажак К. Д. *Доцільність застосування патогенетичної терапії в комплексному лікуванні деструктивного туберкульозу легень.* К. Д. Мажак, О. А. Ткач, Є. І. Писаренко, Н. Є. Лаповець [та ін.] // *Розвиток науки в XXI столітті: збірник зі статтями (рівень стандарту, академічний рівень) – Ч.1.* - Харків, «Знання», 2018. – С. 23-34. Режим доступу: [http://nicznanie.org.ua/images/docs/October\\_2018/Kharkiv\\_october\\_2018\\_part\\_1.pdf](http://nicznanie.org.ua/images/docs/October_2018/Kharkiv_october_2018_part_1.pdf)
4. Mazhak K. D., Tkach O. A., Pisarenko E. I, Lapovets N. E. et all. *The expediency of the use of pathogenetic therapy in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis.* Development of science in the XXI century: [http://nic-znanie.org.ua/images/docs/October\\_2018/Kharkiv\\_october\\_2018\\_part\\_1.pdf](http://nic-znanie.org.ua/images/docs/October_2018/Kharkiv_october_2018_part_1.pdf)

## ANALIZA ASOCIERII POLIMORFISMELOR TLR2 (-196 PÂNĂ LA -174 INS / DEL) ȘI TLR9 (1174 C / T) CU TUBERCULOZA PULMONARĂ LA POPULAȚIA REPUBLICII MOLDOVA

Alexander VARZARI, dr. în șt. biologice, conf. cercetător, Ina SURUCEANU,  
Ecatarina AXENTII, Andrei CORLOTEANU,  
Iurie VLADEI, Elena TUDOR, dr. în șt. medicale, conf. cercetător

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

Receptorii Toll-like recunosc structurile moleculare legate de agentul patogen a micobacteriei și, astfel, joacă un rol important în protecția organismului față de infecția tuberculoasă. Scopul acestei lucrări a fost studierea asocierii polimorfismelor *TLR2* (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) și *TLR9* (1174 C / T, rs352139) cu tuberculoza pulmonară (TB) în populația Republicii Moldova.

**Materiale și metode:** În studiul au fost incluși 279 de pacienți cu TB confirmată bacteriologic; grupul de control a fost format din 261 de persoane clinic sănătoase din focarele de tuberculoză. Genotizarea polimorfismului *TLR2* (-196 to -174 ins / del, rs111200466) a fost realizată prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) și electroforeză în gel; Polimorfismul *TLR9* (1174 C / T, rs352139) a fost determinat prin spectrometrie de masă MALDI-TOFF. Prezența asociației a fost determinată prin metoda regresiei logistice.

**Rezultate:** S-a determinat o asociere statistic semnificativă a polimorfismului *TLR9* (1174 C / T, rs352139) cu TB pulmonară în cazul codominant (OR = 0,59; CI = 0,38-0,90; P = 0,008), dominant (OR = 0,55; CI = 0,36-0,82; P = 0,0034) și modelul de moștenire log-aditiv (OR = 0,65; CI = 0,49-0,86; P = 0,0024). Nici o asociere nu a fost determinată între polimorfismul *TLR2* (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) și TB pulmonară.

**Concluzie:** Polimorfismul *TLR9* (1174 C / T, rs352139) poate influența riscul de dezvoltare a tuberculozei pulmonare la populația Republicii Moldova.

**Cuvinte-cheie:** Toll-like receptori, *TLR2*, *TLR9*, polimorfism genetic, tuberculoză pulmonară, analiza cos-control

### Summary. Analysis of the association of polymorphisms *TLR2* (-196 to -174 ins / del) and *TLR9* (1174 C / T) with pulmonary tuberculosis in the population of the Republic of Moldova

Toll-like receptors recognize the molecular structures linked to the mycobacterial pathogen and thus play an important role in protecting the body from tuberculosis. The purpose of this work was to study the association of *TLR2* polymorphisms (-196 to -174 ins / del, rs111200466) and *TLR9* (1174 C / T, rs352139) with pulmonary tuberculosis (TB) at the population of the Republic of Moldova.

**Materials and methods:** 279 patients with bacteriologically confirmed TB were included in the study; the control group consisted of 261 clinically healthy persons from tuberculosis outbreaks. Genotyping of *TLR2* polymorphism (-196 to -174 ins / del, rs111200466) was performed by chain polymerization (PCR) reaction and gel electrophoresis; *TLR9* polymorphism (1174 C / T, rs352139) was determined by MALDI-TOFF mass spectrometry. The presence of the association was determined by the logistic regression method.

**Results:** It was determined a statistically significant association of *TLR9* polymorphism (1174 C / T, rs352139) with pulmonary TB in the co-dominant case (OR = 0.59; CI = 0.38-0.90; P = 0.008), dominant (OR = 0.55; CI = 0.36-0.82; P = 0.0034), and the log-additive inheritance model (OR = 0.65; CI = 0.49-0.86; P = 0.0024). No association was determined between *TLR2* polymorphism (-196 to -174 ins / del, rs111200466) and pulmonary TB.

**Conclusion:** *TLR9* polymorphism (1174 C / T, rs352139) can influence the risk of developing pulmonary tuberculosis at the population of the Republic of Moldova.

**Key-words:** Toll-like receptors, *TLR2*, *TLR9*, polymorphism, pulmonary tuberculosis, case-control analysis

### Резюме. Анализ ассоциации полиморфизмов *TLR2* (-196 to -174 ins / del) и *TLR9* (1174 C/T) с легочным туберкулезом в популяции Республики Молдова

**Цель исследования:** Толь-подобные рецепторы распознают патоген-связанные молекулярные структуры микобактерий и, таким образом, играет важную роль в противотуберкулезной защите организма. Целью настоящей работы явилось изучение ассоциации полиморфизмов *TLR2* (-196 to -174 ins/del, rs111200466) и *TLR9* (1174 C/T, rs352139) с туберкулезом легких (ТБ) в популяции Республики Молдова.

**Материалы и методы:** В исследовании приняли участие 279 пациентов с бактериологически-подтвержденным ТБ; контрольную группу составили 261 клинически здоровых лиц из эпидемических очагов. Генотипирование полиморфизма *TLR2* (-196 to -174 ins/del, rs111200466) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гель-электрофореза; полиморфизм *TLR9* (1174 C/T, rs352139) выявлялся методом масс-спектрометрии MALDI-TOFF. Ассоциации оценивались методом логистической регрессии.

**Результаты:** Выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма *TLR9* (1174 C/T, rs352139) с ТБ



легких в случае ко-доминантной (OR = 0,59; CI = 0,38-0,90; P = 0,008), доминантной (OR = 0,55; CI = 0,36-0,82; P = 0,0034) и лог-аддитивной (OR = 0,65; CI = 0,49-0,86; P = 0,0024) моделей наследования. Связи между полиморфизмом *TLR2* (-196 to -174 ins/del, rs111200466) и ТБ легких обнаружено не было.

**Заключение:** Полиморфизм *TLR9* (1174 C/T, rs352139) может влиять на риск ТБ легких в популяции Республики Молдовы.

**Ключевые слова:** Толь-подобные рецепторы, ген *TLR2*, ген *TLR9*, генетический полиморфизм, туберкулез легких, анализ случай-контроль

## Introducere

*Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) este un factor cheie în etiologia tuberculozei (TB). Rezultatul și evoluția infecției depind de sistemul imun al macroorganismului. Doar 5-10% dintre persoanele infectate prezintă boală activă [8]. Deși mecanismul acestei selectivități nu este în întregime clar, cercetările indică la rolul principal al factorilor genetici în dezvoltarea predisunerii la tuberculoză [10], [17], [5].

Interacțiunea dintre *M. tuberculosis* și patogenul este inițiată după ce bacteriile sunt recunoscute de o varietate de receptori moleculari de la suprafața și din interiorul celulelor sistemului imun. Acestea includ receptorii Toll-like (TLRs) [2]. În prezent, la om au fost descrise 11 tipuri de TLRs, care diferă în ceea ce privește localizarea lor și specificul antigenic [6].

*TLR9* este localizat pe membranele endozomilor intracelulari și recunoaște CpG-motive pe ADN-ul bacterian. *TLR2* este o proteină membranară externă care recunoaște componentele lipopolisacaride și glicoproteine ale bacteriilor. S-a determinat că șoarecii cu o dublă depleție a genelor *TLR2* și *TLR9* (*TLR2/9* - / -) au avut o sensibilitate crescută la infecția cu *M. tuberculosis* și au prezentat o deficiență de citokine a răspunsului inflamator precoce [1]. Polimorfismul genelor care codifică receptorii de tip Toll pot afecta nivelul lor de expresie sau capacitatea lor de a recunoaște un patogen [11]. O serie de studii notează asocierea polimorfismelor ereditare în genele *TLR2* și *TLR9* cu TB [7], [16], [16], [3], [14].

În acest studiu, s-a efectuat o analiză genetică asociativă între polimorfismul de depleție a genei *TLR2* (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) și polimorfismul uninucleotidic *TLR9* (1174 C / T, rs352139) cu TB pulmonară în populația Republicii Moldova.

## Материале și metode

### Еșantioane

Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de etică al Institutului de Ftio pneumologie „Chiril Draganiuc” (Republica Moldova) și a respectat principiile Declarației de la Helsinki. Participanții în studiu au oferit consimțământ informat scris pentru participarea lor în studiu. Grupul de bază a fost format din 279 de pacienți fără legătură de rudenie (122 de femei și

157 de bărbați; vârsta medie la recrutare =  $40,7 \pm 12,7$  ani; vârsta medie la diagnostic =  $39,1 \pm 12,2$  ani) cu tuberculoză pulmonară infiltrativă. Diagnosticul s-a bazat pe simptome clinice și schimbări la examenul radiologic al toracelui urmat de confirmarea prin examen bacteriologic. Au fost excluși din studiu pacienții cunoscuți fiind cu imunodeficiență (de exemplu, din cauza infecției cu HIV, diabet, cancer sau terapie imunosupresivă administrată). Toți pacienții aveau origine europeană și predominant moldovenească (91,5%). Grupul de control a cuprins 261 de persoane sănătoase fără relații de rudenie și conform etniei: moldoveni, 87% (157 de femei și 104 bărbați; vârsta medie la recrutare =  $47,6 \pm 14,1$  ani), care locuiau în focarele de tuberculoză. Din grupul de control au fost excluși dacă aveau antecedente de tratament anti-tuberculos anterior, semne sau simptome care sugerează TB activă și/sau prezentau infiltrate pe radiografia toracică.

Probele de sânge venos (anticoagulant EDTA adăugat) au fost colectate de la toți participanții în studiu, iar ADN-ul genomic a fost extras din leucocitele din sângele periferic folosind o metodă standard de salinizare. Toți participanții la studiu au fost vaccinați BCG.

### Genotiparea

Genotiparea *TLR2* (-196 până la -174 ins/del, rs111200466) a fost realizată în Laboratorul Genetică Umană, Institutul de Ftio pneumologie „Chiril Draganiuc” prin intermediul reacției de polimerizare în lanț (PCR) conform protocolului publicat [12]. В кратце, прмерии pentru polimorfизм *TLR2* (-196 până la -174 ins/del) au fost: R: 5'-CTGGGCCGT-GCAAAGAAG и F: 3'-CACGGAGGCAGCGA-GAAA. Reacția PCR a fost realizată folosind amplificatorul BioRad (*T100 Thermal Cycler*) pentru un volum de 20  $\mu$ l ce conținea 2  $\mu$ l 10 x PCR bufer c ( $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ), и 25 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2  $\mu$ l dNTP (câte 0,2 mM de dATP, dTTP, dCTP, dGTP), 1  $\mu$ l de fiecare primer (100 pmol/ $\mu$ l), 0,12  $\mu$ l Taq polimeraza (5 unități/ $\mu$ l), 11,3  $\mu$ l  $\text{H}_2\text{O}$  și 1,0  $\mu$ l ADN genomic. În urma primului pas de denaturare (95°, 5 min) au urmat 30 cicluri cu 95° - 30 sec, 63° - 40 sec, 72° - 40 sec și elongarea finală timp de 7 min la 72°, iar fragmentele rezultate în urma amplificării au fost analizate în gel de agaroză de 2% cu bromură de etidium. Pentru ana-

liza rezultatelor electroforezei, în cazul genotipării genei, s-a folosit markerul de referință „50 pb Ladder DNA marker”.

Genotiparea *TLR9* (1174G/A, rs352139) s-a efectuat prin metoda spectrometrie de masă MALDI-TOFF în Centrul de Cercetare a Mediului și Sănătății de Helmholtz și în Munchen, Germania. Praimerii au fost proiectați folosind Assay Design Suite v2.0 (<https://agenacx.com>).

### Procesarea statistică

Controlul de repartizare a genotipurilor în lotul de control la corespunderea echilibrului Hardy-Weinberg (HWE) s-a efectuat prin aplicarea criteriului  $\chi^2$ . Compararea frecvenței genotipurilor între grupele pacienți și sănătoși s-a efectuat cu ajutorul regresiei logistice, ținând cont de factorii potențiali care pot influența (confounding), cum ar fi vârsta și genul. Analiza a fost realizată pentru cazuri de modele dominante, recesive, co-dominante, log-aditive și super-dominante ale moștenirii polimorfismelor. Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programelor SISA și SNPstat.

### Rezultate

Rezultatele analizei polimorfismelor *TLR2* (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) și *TLR9* (1174G / A, rs352139) și asociațiilor lor cu TB pulmonară sunt prezentate în tabelul 1. Valorile de frecvență ale alelelor celor două polimorfisme sunt în intervalul de variație al polimorfismelor respective observate la populațiile europene. Distribuțiile observate ale genotipurilor ambelor loci corespund cu cele așteptate, conform legii de echilibru Hardy-Weinberg în grupurile de pacienți și persoane sănătoase.

Analiza nu a evidențiat diferențe semnificative a polimorfismului *TLR2* (-196 până la -174 ins/del, rs111200466) între grupurile de pacienți și persoanele sănătoase, fiind luate în considerare toate tipurile de moștenire. Asocierea polimorfismului *TLR2* (-196 până la -174 ins/del, rs111200466) cu tuberculoza nu a fost confirmată în subgrupele de bărbați și femei și la compararea indivizilor sănătoși cu două subgrupe de pacienți: tineri și vârstnici.

S-a constatat că polimorfismul *TLR9* (1174 C / T, rs352139) este asociat semnificativ cu TB în cazul modelelor de moștenire co-dominante, dominante și log-aditive. În special, frecvențele alelei T și genotipului TT au fost semnificativ mai înalte în grupul de persoane sănătoase decât în grupul de pacienți.

Receptorii de tip Toll - *TLR2* și *TLR9* joacă un rol important în susceptibilitatea la TB. Polimorfismul *TLR9* (1174 C / T, rs352139), situat în primul intron al *TLR9*, a arătat o asociere semnificativă cu

TB în acest studiu, cu alelă T minoră conferind protecție împotriva tuberculozei. Interesant, aceeași alelă a fost asociată semnificativ cu riscul de TB redus la femeile indoneziene, anterior [7], în timp ce o asociere în direcție opusă (efect de risc) a fost observată la un grup de femei indigene din Mexic [15]. În plus, un efect puternic de protecție a alelei T a fost observat la afro-americieni, dar nu și la americanii europeni și la pacienții africani din Guineea-Bissau [16]. Astfel de rezultate diverse ar putea fi explicate prin implicarea și interacțiunea altor factori genetici și de mediu, cum ar fi etnia, mediul genetic, istoricul vaccinării și caracteristicile bacteriene ale tulpinilor *M. tuberculosis*. Funcțional (din punct de vedere al geneticii funcționale), s-a constatat, că acest polimorfism afectează transcripția genică, astfel încât alela T a fost asociată cu expresia crescută a *TLR9* [13]. Mecanismul acestei reglări rămâne neclar și varianta intronică rs352139 poate afecta direct transcripția genei sau poate fi legată de o altă variantă funcțională încă de identificat, deoarece există un dezechilibru semnificativ de legătură cu alte SNP (cu alte polimorfisme) din această regiune.

O serie de studii genetice și epidemiologice anterioare au demonstrat asocierea polimorfismului *TLR2* (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) cu riscul de a dezvolta tuberculoza [16], [3], [14]. Cu toate acestea, alte studii, inclusiv ale noastre, nu au dezvăluit o astfel de legătură [9], [4]. Contradicțiile observate pot fi explicate din punctul de vedere al diferențelor interpopulare dintre factorii genetici și mediu. Unul dintre motivele lipsei de asociere este probabil o dimensiune mică a eșantionului, a cărei putere nu ne-a permis să detectăm diferențe semnificative în frecvențele genotipurilor și alelelor între grupurile comparate.

### Concluzii

Rezultatele studiului indică contribuția polimorfismului *TLR9* (1174 C / T, rs352139) în dezvoltarea tuberculozei pulmonare la populația Republicii Moldova. Polimorfismul *TLR2* (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) nu este asociat cu TB pulmonară la populația Republicii Moldova. Studii suplimentare pe eșantioane independente sunt necesare pentru a confirma rezultatele obținute.

### Mulțumiri

Autorii mulțumesc pacienților și persoanelor sănătoase a căror participare voluntară a făcut posibil acest studiu.

### Bibliografie

1. Bafica A, Scanga CA, Feng CG, Leifer C, Cheever A, Sher A. *TLR9 regulates Th1 responses and cooperates*

- with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*. 2005 Dec 19;202(12):1715-24.
2. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, Maitland M, Norgard MV, Plevy SE, Smale ST, Brennan PJ, Bloom BR, Godowski PJ, Modlin RL. *Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors*. *Science*. 1999 Jul 30;285(5428):732-6.
  3. Chen YC, Hsiao CC, Chen CJ, Chin CH, Liu SF, Wu CC, Eng HL, Chao TY, Tsen CC, Wang YH, Lin MC. *Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts*. *BMC Med Genet*. 2010 Jan 30;11:17.
  4. Devi KR, Mukherjee K, Challeng PK, Kalita S, Das U, Narain K. *Association of VDR gene polymorphisms and 22 bp deletions in the promoter region of TLR2Δ22 (-196-174) with increased risk of pulmonary tuberculosis: A case-control study in tea garden communities of Assam*. *J Clin Lab Anal*. 2018 Sep;32(7):e22562.
  5. Guide SV, Holland SM. *Host susceptibility factors in mycobacterial infection. Genetics and body morphology*. *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Mar;16(1):163-86.
  6. Kawai T, Akira S. *The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors*. *Nat Immunol*. 2010 May;11(5):373-84.
  7. Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H, Naka I, Lien LT, Hang NT, Hijikata M, Keicho N, Tokunaga K. *Association of TLR polymorphisms with development of tuberculosis in Indonesian females*. *Tissue Antigens*. 2012 Mar;79(3):190-7.
  8. Lawn SD, Zumla AI. *Tuberculosis*. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):57-72.
  9. Mittal M, Biswas SK, Singh V, Arela N, Katoch VM, Das R, Yadav VS, Bajaj B, Mohanty KK. *Association of Toll like receptor 2 and 9 gene variants with pulmonary tuberculosis: exploration in a northern Indian population*. *Mol Biol Rep*. 2018 Aug;45(4):469-476.
  10. Orlova M, Schurr E. *Human Genomics of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease*. *Curr Genet Med Rep*. 2017 Sep;5(3):125-131. doi: 10.1007/s40142-017-0124-7.
  11. Schröder NW, Schumann RR. *Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease*. *Lancet Infect Dis*. 2005 Mar;5(3):156-64.
  12. Tahara T, Arisawa T, Wang F, Shibata T, Nakamura M, Sakata M, Hirata I, Nakano H. *Toll-like receptor 2 (TLR) -196 to 174del polymorphism in gastro-duodenal diseases in Japanese population*. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):919-24.
  13. Tao K, Fujii M, Tsukumo S, Maekawa Y, Kishihiro K, Kimoto Y, Horiuchi T, Hisaeda H, Akira S, Kagami S, Yasutomo K. *Genetic variations of Toll-like receptor 9 predispose to systemic lupus erythematosus in Japanese population*. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):905-9.
  14. Thuong NT, Hawn TR, Thwaites GE, Chau TT, Lan NT, Quy HT, Hieu NT, Aderem A, Hien TT, Farrar JJ, Dunstan SJ. *A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis*. *Genes Immun*. 2007 Jul;8(5):422-8.
  15. Torres-García D, Cruz-Lagunas A, García-Sancho Figueroa MC, Fernández-Plata R, Baez-Saldaña R, Mendoza-Milla C, Barquera R, Carrera-Eusebio A, Ramírez-Bravo S, Campos L, Angeles J, Vargas-Alarcón G, Granados J, Gopal R, Khader SA, Yunis EJ, Zuñiga J. *Variants in toll-like receptor 9 gene influence susceptibility to tuberculosis in a Mexican population*. *J Transl Med*. 2013 Sep 21;11:220.
  16. Velez DR, Wejse C, Stryjewski ME, Abbate E, Hulme WF, Myers JL, Estevan R, Patillo SG, Olesen R, Tacconelli A, Sirugo G, Gilbert JR, Hamilton CD, Scott WK. *Variants in toll-like receptors 2 and 9 influence susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians, African-Americans, and West Africans*. *Hum Genet*. 2010 Jan;127(1):65-73.
  17. Yim JJ, Selvaraj P. *Genetic susceptibility in tuberculosis*. *Respirology*. 2010 Feb;15(2):241-56

## ROLUL TOMOSINTEZEI DIGITALE ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI PULMONARE.

Nicolai Nalivaico, dr. în şt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”

### Rezumat

Au fost analizate posibilităţile de utilizare a tomosintezei digitale în diagnosticarea şi monitorizarea eficacităţii tratamentului tuberculozei pulmonare la 85 de pacienţi cu diferite forme de tuberculoză pulmonară. Apreciate particularităţile semiologiei radiologice diferitelor forme clinice ale tuberculozei în cadrul tomosintezei digitale. Determinate capacităţile de diagnosticare ale acestei metode şi evaluarea comparativă a tomosintezei cu datele examenului radiologic tradiţional.

**Cuvinte-cheie:** tomosinteza, radiografia digitală, tuberculoza pulmonară, monitorizarea eficacităţii tratamentului tuberculozei.

### Summary. The role of digital tomosynthesis in the diagnosis of various forms of pulmonary tuberculosis.

The possibilities of using digital tomosynthesis in the diagnosis and monitoring of the effectiveness of pulmonary tuberculosis treatment were analysed in 85 patients with different forms of pulmonary tuberculosis. The particularities of the radiological semiology of the different clinical forms of tuberculosis in the digital tomosynthesis are appreciated. Determined diagnostic capabilities of this method and comparative assessment of tomosynthesis with traditional radiological examination data.

**Key-words:** tomosynthesis, digital radiography, pulmonary tuberculosis, monitoring the effectiveness of tuberculosis treatment.

### Резюме. Роль цифрового томосинтеза в диагностике различных форм туберкулеза легких.

Возможности использования цифрового томосинтеза в диагностике и мониторинге эффективности лечения туберкулеза легких были проанализированы у 85 пациентов с различными формами туберкулеза легких. Оценены особенности радиологической семиологии различных клинических форм туберкулеза при цифровом томосинтезе. Определены диагностические возможности этого метода и сравнительная оценка томосинтеза с данными традиционного рентгенологического исследования.

**Ключевые слова:** томосинтез, цифровая рентгенография, туберкулез легких, мониторинг эффективности лечения туберкулеза.

**Scopul.** Aprecierea particularităţilor semiologiei radiologice diferitelor forme clinice ale tuberculozei sistemului respirator în cadrul tomosintezei digitale. Determinarea capacităţilor de diagnosticare ale acestei metode şi evaluarea comparativă a tomosintezei cu radiografia convenţională.

**Material şi metode.** Analiza rezultatelor unui studiu efectuat la 85 de pacienţi, inclusiv 60 de bărbaţi (70,6%) şi 25 de femei (29,4%), cu vârsta cuprinsă între 35 şi 75 ani cu diferite forme clinice de tuberculoză pulmonară, cu modificări nodulare sau infiltrative în imaginea radiografiilor tradiţionale şi digitale.

Evaluarea metodelor imagistice a inclus radiografia şi tomografia convenţională apoi rezultatelor tomosintezei digitale organelor toracelui.

Radiografia digitală a fost efectuată la complexe radiodiagnostice Duo Ddiagnost PHILIPS şi SONIALVIZION G4 în două incidente standarde. Pacienţii au fost examinaţi în ortostatism, cu respiraţia ținută în timpul inspiraţiei. Următorii parametri tehnici au fost stabiliţi în funcţie de constituţia corpului uman:

distanţa focus - detector - 150 cm, doza efectivă echivalentă - 0.005-0.033 mSv.

Tomosinteza digitală a fost efectuată la complexul radiodiagnostic SONIALVIZION G4 („Shimadzu”). Examenul radiologic a fost efectuat în decubit dorsal (în incidenţă frontală, la unii pacienţi după indicaţii clinice în incidente frontală şi laterală), cu reţinerea respiraţiei la o inspiraţie liniştită, la o tensiune de 75 kVA, cu curent 0,50 mAs, timp de expunere 3,2 msec. Intervalul reconstrucţiei între straturi a variat între 2,5 şi 5,0 mm, doză echivalentă eficientă fiind de 0,4-1,1 mSv.

Principiul metodei se bazează pe efectuarea unei serii de expuneri în doze mici (în timpul mişcării tubului în raport cu obiectul studiat de-a lungul arcului) şi schimbarea poziţiei în direcţia opusă a dispozitivului receptor – un detector cu panou plat, care seamănă cu principiul obţinerii imaginilor în cadrul tomografiei liniare. Diferenţa constă în faptul, că după primirea unei serii de imagini – „raw-data”, are loc procesarea ulterioară a acestora şi sunt executaţi algoritmi de reconstrucţiei mai complexe, dintre care cea mai frecventă este metoda „proiecţie retrospectivă filtrată” [1, 5].

Particularitățile reconstrucției și procesării ulterioare a imaginilor din seria „raw-data” este capacitatea de a le efectua în orice moment fără participarea pacienților, ca și în cazul tomografiei computerizate. Intervalul de reconstrucție intermediară este setat arbitrar, pornind de la 0,5 mm, grosimea poate varia, de asemenea, în funcție de tipul și modelul dispozitivului.

Astfel, în cadrul tomosintezei digitale, reieșind din probleme concrete diagnostice, a fost posibilă reconstruirea de la câteva zeci la câteva sute de imagini stratificate. În acest caz, s-au obținut imagini strat-cu-strat numai în proiecția în care a fost realizat examenul radiologic, adică poziționarea pacientului în incidență de față a permis reconstituirea secțiunilor frontale, iar în secțiunile decubit lateral – numai în secțiunea sagitală.

În ultimii ani menționăm tendințe pozitive prin dotarea mai multor instituții medicale din republică cu complexe radiodiagnostice digitale, permițând efectuarea nu doar radiografiei și fluoroscopiei, ci și tomografiei liniare digitale – tomosintezei, fiind o metodă actuală de vizualizare a regiunii anatomice alese care poate reconstrui planul frontal al secțiunii arbitrare a înălțimii dintr-o singură scanare tomografică [2, 4].

Datele preliminare privind utilizarea tomosintezei digitale în mare măsură permit obținerea informației suplimentare în diagnosticarea radiologică a tuberculozei pulmonare în cadrul examenului radiologic tradițional, datorită vizualizării stratificate mai detaliate a structurilor patologice pulmonare.

În acest sens, scopul acestui studiu a fost de a clarifica principalele semne radiologice ale diferitelor forme tuberculozei pulmonare în cadrul examenului radiologic prin tomosinteză digitală.

**Rezultate.** Diagnosticul diferitelor forme clinice tuberculozei pulmonare a fost confirmat în baza investigațiilor clinico – diagnostice complexe. Între toate formele clinice predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă, un loc deosebit ocupă tuberculoza pulmonară diseminată, în unice cazuri a fost identificată tuberculoza pulmonară nodulară. Pacienții cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară au fost examinați după indicații clinice pentru a confirma caracterul modificărilor radiologice pulmonare, precizarea localizării cavernelor, extinderea procesului tuberculos, excluderea evoluției unei patologii pulmonare concomitente (cancer, supurații, leziuni micotice non TB ș. a.).

A fost stabilită sensibilitatea înaltă a tomosintezei digitale la detectarea suplimentară diferitor modificări radiologice specifice tuberculozei pulmonare și opti-

mizarea procesului de diagnosticare radiologică, fiind cu mult mai sensibilă decât radiografia și tomografia convențională. Această metodă permite diagnosticarea tuberculozei pulmonare oportună, evaluarea fiabilă a răspândirii și semiologiei radiologice detaliată a modificărilor nodulare și infiltrative pulmonare.

La pacienții cu tuberculoză nodulară prin tomosinteza digitală au fost stabilite trei elemente caracteristice focarului bronho-lobular: infiltrații perifocale, limfangită, infiltrații bronho-vasculare regionale. De pe poziții clinico-radiologice tuberculozei pulmonare nodulare tomosinteza digitală permite identificarea detaliată a formelor recente, preponderent exudative de cele subacute cu reacții productive și diagnosticul diferențial cu procesele cronice cu caracter fibros-indurativ.

Astfel, focarele polimorfe bronholobulare ca element anatomic al formelor nodulare sunt manifestate prin modificări exsudative care se extind asupra unui lobul, radiologic se evidențiază focare mari, cu dimensiunile 1-1,5 cm, echivalente dimensiunilor medii unui lobul.

Focarele acinar-nodulare productive sunt diferențiate în imaginea radiologică izolat fără semne de formare conglomerate, modificări infiltrative perifocale. Nodulii sunt izolați aparte cu un contur net delimitat, dimensiuni medii, localizate peribronhial, în caz de extindere limfogenă a procesului tuberculos au loc modificări nodulare productive delimitate.

Focarele fibros-indurative încapsulate de o intensitate înaltă cu o structură polimorfă, mai frecvent se manifestă pe fondalul modificărilor reticulo-nodulare și condensări interstițiale peribronhovasculare.

Forma focarelor detectate și infiltratelor mici, ca regulă, a fost cu o imagine rotunjită, contururile lor fiind clare și neuniforme, modificări interstițiale pulmonare, datorită limfangitei regionale. Cicatrizarea tuberculozei s-a manifestat prin fibrotizarea, încapsularea și calcificarea lor, evoluția modificărilor fibrotice regionale cum ar fi îngroșări peribronhovasculare, deformarea și îngroșarea bronhiilor subsegmentare.

Tomosinteza digitală ca metodă de identificare radiologică a permis în majoritatea cazurilor excluderea sau confirmarea modificărilor nodulare pulmonare detectate prin examenul radiologic tradițional.

În cadrul modificărilor nodulare pulmonare această metodă cu certitudine a permis o evaluare mai detaliată a localizării lor, dimensiunii, prevalenței, formei, contururilor, structurii, inclusiv caracterului modificărilor frecvente nodulare peribronhiale, dimensiunile variind de la 1-2 mm.

Focarele nodulare ca regulă aveau un caracter polimorf, structură neomogenă în unele cazuri observat lumenul bronhiilor deformate, asociate cu modificări

ale pleurei viscerale. Modificările interstițiale pulmonare secundare au fost identificate datorată limfangiței sau pneumosclerozei regionale.

Tuberculoza pulmonară infiltrativă, mai frecvent întâlnită în structura formelor clinice tuberculozei pulmonare, se manifestă radiologic cu leziuni parenchimotoase și interstițiale, modificări bronhiale și vasculare depistate în cadrul tomosinetei digitale cu un polimorfism deosebit din punct de vedere morfologic. Modificările infiltrativ-pneumonice tuberculoase în caz de evoluție endogenă pot fi cauzate de exacerbare recentă sau tardivă a modificărilor tuberculoase existente.

În absoluta majoritate fazelor incipiente infiltratul reprezintă un focar solitar sau un grup focare cu o intensitate polimorfă înaltă, condiționate de modificări de tip alveolită exudativă sau descvamativă. În cazuri mai puțin recente aceste focare sunt înconjurate de o capsulă de țesut conjunctiv cu modificări infiltrativ-pneumonice și organizate. Evoluția nefavorabilă acestor modificări se manifestă prin tendințe de transformări cazeoase în zonele centrale a focarelor, ramolire, apariție destrucție și formarea cavernelor.

Posibilitățile limitate radiografiei convenționale sunt condiționate adesea de dificultățile diagnostice acestei forme clinice și este mai complicat diagnosticul diferențial al lor. Semiologia radiologică a tuberculozei pulmonare infiltrative obținută prin utilizarea tomosinetei digitale este caracterizată printr-un polimorfism cauzat de modificările structurilor parenchimotoase, interstițiale și bronho-vasculare.

Utilizarea tomosinetei digitale în diagnosticul tuberculomului a apropiat foarte mult semiologia radiologică de manifestările morfopatologie a acestei forme de tuberculoză (în cadrul radiodiagnosticului tradițional).

Tuberculomul reprezintă o formațiune rotunjită incapsulată cu contururi clare neuniforme și dimensiuni mai mari de 10 mm., structură neomogenă sau stratificată, de asemenea cu zone de calcificări parțiale, fiind asociate cu focare polimorfe, calcinate adiacente și pneumofibroză regională.

Identitatea imaginii radiologice a tuberculozei pulmonare diseminate în cadrul formelor acute, subacute și cronice nu exclude posibilitatea greșelilor în diagnosticul și diagnosticul diferențial cu alte diseminații pulmonare, care pot fi confundate cu tuberculoza pulmonară diseminată, în astfel de situații a fost indicată tomosinteza digitală, care a permis analiza detaliată semiologiei radiologice procesului pulmonar diseminat, în corelație cu datele investigațiilor clinico-diagnostice.

Tomosinteza în cazul tuberculozei fibro-cavitare permite detectarea pneumosclerozei, infiltrării perica-

vitare și perifocale, prezența unor zone mici destrucitive pulmonare, inclusiv a cavernelor cronice cu pereții deformați, uneori cu detrite intracavitare, asociate cu ciroză, bronșectazii și modificări chistice pulmonare regionale. Caverna și modificările fibroase pronunțate în țesutul pulmonar adiacent, pe fundalul modificărilor retractile segmentare sau lobare, sunt bine diferențiate față de parenchimul pulmonar nemodificat. Frecvent bronhiile de drenaj corespunzătoare sunt afectate, asociate cu modificări bulos-distrofice și emfizematoase pulmonare adiacente.

**Discuții.** În cadrul radiografiei convenționale, diagnosticul tuberculozei pulmonare este complicat în unele cazuri, deoarece modificările radiologice pot fi dificile în diagnosticul diferențial ca rezultat efectului sumar, rezoluției insuficiente și sensibilității de contrastare, de asemenea particularităților localizării și extinderii procesului patologic pulmonar.

Datele clinice și radiologice prezentate au arătat că utilizarea tomosinetei digitale în diagnosticul diferitelor forme de tuberculoză pulmonară extinde posibilitățile metodei tradiționale radiologice, optimizarea informațională al modificărilor radiologice detectate prin radiografia convențională, reprezentarea optimală strat-cu-strat a regiunii anatomice selectate.

Tomosinteza digitală reduce timpul examinărilor, deoarece întregul complex de examinări tradiționale moderne (fluoroscopia, radiografia și tomosinteza), dacă este necesar, sunt efectuate practic simultan.

Utilizarea tomosinetei digitale în diagnosticarea radiologică a tuberculozei pulmonare în absoluta majoritate cazuri permite să se identifice cu certitudine structura, forma, contururile, dimensiunile și caracterul extinderii procesului patologic pulmonar, face posibilă evaluarea relației cu țesuturile adiacente.

Vizualizarea structurilor țesuturilor moi ale mediastinului, de exemplu, a ganglionilor limfatici intratoracici, în cadrul tomosinetei digitale, este dificilă în completarea informațiilor diagnostice obținute prin radiografia convențională.

Excepție fac imaginea ganglionilor limfatici bronhopulmonari, chiar și o hiperplazie neînsemnată, permite cu certitudine vizualizarea lor la frontiera cu țesutul pulmonar și completează datele examenului radiologic tradițional.

Evaluarea arborelui bronhial prin utilizarea tomosinetei digitale, inclusiv pe fundalul mediastinului (traheea, bronhiile principale), imaginea radiologică a lumenului și a pereților acestora - depășește în mod semnificativ capacitățile radiografiei toracelui. În cadrul tomosinetei digitale la realizarea imaginii longitudinale este deosebit de bine vizualizată struc-

tura țesutului pulmonar, incluzând vasele și arborele bronhial.

Este important să menționăm, că tomosinteza digitală în prezent este apreciată ca o tehnică de examinare la care a crescut un interes deosebit în ultimii ani: majoritatea autorilor sunt de părere, că locul acestei metode radiologice noi este între radiografia tradițională și tomografia computerizată [3, 6, 7].

Studiile au arătat că sensibilitatea tomosintezei digitale la identificarea multor modificări patologice pulmonare depășește radiografia convențională, cu toate acestea, este inferioară față de tomografia computerizată, dar se apropie mai mult de această metodă, care este considerată „standardul de aur” în depistarea patologiei pulmonare.

Scopul principal pentru aplicarea tomosintezei digitale de a identifica și clarifica substratul anatomic al modificărilor radiologice pulmonare, care au fost inițial detectate în cadrul examenului radiologic tradițional, și poate fi folosită ca o metodă de screening pentru detectarea oportună diferitor forme clinice a tuberculozei pulmonare în stadiile incipiente ale evoluției lor, precum și pentru monitorizarea eficacității tratamentului.

### Concluzii

1. Utilizarea tomosintezei digitale în diagnosticarea a diferitelor forme tuberculozei pulmonare face posibilă reducerea semnificativă a numărului de cazuri dubioase detectate prin radiografia convențională.

2. Sensibilitatea metodei de tomosinteză la diagnosticarea tuberculozei pulmonare este net superioară radiografiei convenționale, este inferioară față de tomografia computerizată, dar se apropie mai mult de această metodă, care este considerată „standardul de aur” în depistarea patologiei pulmonare.

3. Utilizarea tomosintezei digitale poate completa algoritmul examinărilor radiologice tradiționale a pacienților cu modificări pulmonare nodulare sau infiltrative detectate în cadrul radiografiei convenționale sau la pacienții din grupul de risc cu semne sugestive la tuberculoză pulmonară ca o metodă de verificare și precizare.

4. Vizualizarea modificărilor radiologice tuberculozei ganglionilor limfatici intratoracici prin tomo-

sinteza digitală este semnificativ dificilă (cu excepția prezenței calcificărilor în ganglionii limfatici intratoracici) datorită sensibilității scăzute de contrast a metodei.

5. Metodele radioimagistice moderne (radiografia, tomografia convențională tomosinteza digitală, tomografia computerizată) permit obținerea celui mai înalt efect în detectarea și diagnosticarea tuberculozei pulmonare, când sunt utilizate rațional. Tomosinteza digitală esențial optimizează diagnosticarea tuberculozei pulmonare în cadrul examinărilor radiologice tradiționale și poate fi folosită pentru monitorizarea eficacității tratamentului.

### Bibliografie

1. Nechaeva O. B., Skachkova E. I., Kucheriavaia D. A. *Monitor-ing of tuberculosis in the Russian Federation*. Tuberculosis and lung diseases. 2013; 12: 40-49(in Russian).

2. Nechaev V.A., Bazhin A.V., Novoselov E.V. *Application of tomosynthesis in the diagnosis of diseases of the chest cavity*. Radiology –practice. 2015; 5 (53): 14-20 (in Russian).

3. Asplund S., Johnsson A., Vikgren J., Svalkvist A., Boijesen M., Fisichella V., Flinck A., Wiksell A., Ivarsson J., Rystedt H., Mansson L. G., Kheddache S., Bath M. *Learning aspects and potential pitfalls regarding detection of pulmonary nodules in chest tomosynthesis and proposed related quality criteria* Acta Radiol. 2011. V. 52. № 5. P. 503–512.

4. Gomi T., Hirano H., Nakajima M., Umeda T. *X-ray digital line-ar tomosynthesis imaging*. J. Biomedical Science and Engineer-ing. 2011; 4: 443-453.

5. Rivera M.P., Mehta A.C., Wahidi M.M. *Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013; 143: 142-165.

6. Quaia E., Grisi G., Baratella E., Cuttin R., Poillucci G., Kus S., Cova M. A. *Diagnostic imaging costs before and after digital tomosynthesis implementation in patient management after detection of suspected thoracic lesions on chest radiography* Insights Imag. 2014. V. 5. № 1. P. 147– 155.

7. Quaia E., Baratella E., Poillucci G., Kus S., Cioffi, V., Cova M. A. *Digital tomosynthesis as a problem-solving Imaging technique to confirm or exclude potential thoracic lesions based on chest X-ray radiography*. Acad. Radiol. 2013. V. 20. № 5. P. 546–553.

# PERMEABILITATEA BRONȘICĂ LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ EVOLUȚIE SEVERĂ.

Valentina SCALEȚCHI, doctor în șt. med.

Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”

## Rezumat

A fost studiată funcția de respirație și modificările bronșice la 11 pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă evoluție severă. Bronhoscopic BPOC este asociată cu dischinezia traheobronșică. Constatările dereglărilor obstructive prin bodipletismografie și dischinezia bronhoscopică au fost, de asemenea, însoțite de modificări ale RV. Diferența de RV în testul de reversibilitate la bronhodilatator (Salbutamol) ar putea fi considerată ca fiind un semn funcțional al dischineziei traheobronșice.

**Cuvinte-cheie:** bronhopneumopatie cronică obstructivă, dischinezia traheobronșică, bodipletismografia, bronhoscopie.

## Summary. Bronchial permeability in patients with severe formes of copd

There were studied respiration function and bronchial changes in 11 patients with severe forms of COPD. Bronhoscopically COPD is association with tracheobronchial dyskinesia. Findings of obstructive disorders using body-plethysmography and bronchoscopically dyskinesia were also accompanied by changes in RV. The difference of RV in postbronchodilatator test with Salbutamol could be considered as a functional sign of tracheobronchial dyskinesia.

**Key-words:** chronic obstructive pulmonary disease, tracheobronchial dyskinesia, body-plethysmography, bronchoscopy.

## Резюме. Бронхиальная проходимость у пациентов с тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких

Были изучены функция дыхания и бронхиальные изменения у 11 пациентов с тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких. Бронхологическим методом была диагностирована трахеобронхиальная дискинезия у всех пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ. Бронхиальная обструкция и трахеобронхиальная дискинезия, выявленные бодиплетизмографическим и бронхологическим методами сопровождалась изменениями ООЛ. Различия ООЛ в постбронходилатационном тесте с салбутамолом можно рассматривать как функциональный признак наличия трахеобронхиальной дискинезии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, трахеобронхиальная дискинезия, бодиплетизмография, бронхоскопия.

## Actualitatea temei:

Bronhopneumopatia obstructivă cronică se caracterizează prin prezența dereglărilor progresive a permeabilității bronhiilor. Reducerea cronică a vitezei fluxului de aer este provocată atât de lezarea bronhiilor mici (bronșiolită obstructivă), cât și prin distrucția parenchimului pulmonar (emfizem) (GOLD, 2019). În urma pierderii de către țesutul pulmonar a proprietăților elastice, în expir, se conturează colapsul bronhiilor mici, element caracteristic emfizemului pulmonar. Acest fapt a fost expus de către Б.Е. Вотчал (1972), atribuindu-i colapsului bronhiilor rolul principal în apariția sindromului obstructiv în emfizemul pulmonar.

Mecanismul patogenetic de evoluția a permeabilității bronhiilor la pacienții cu BPOC este dificil. În rezoluția Simpozionului pe fiziologie clinică a respirației sunt elucidate câteva mecanisme de dereglare a permeabilității bronșice:

1. bronhospasmul (spasmul musculaturii netede a bronhiilor);
2. colapsul bronhiilor mici în urma pierderii elasticității țesutului pulmonar;
3. lezarea edematică și inflamatorie a bronhiilor;
4. colecția conținutului patologic în lumenul bronhiilor;

5. colaps al traheii și bronhiilor mari (dischinezie hipotonă).

În majoritatea cazurilor dereglările permeabilității bronhiilor sunt condiționate de toate mecanismele enunțate mai sus, însă la un pacient concret pot predomină doar unele dintre ele, astfel tabloul clinic diferă de la caz la caz.

În cazul, când dereglările bronhospastice se depistează prin teste farmacologice pozitive, dereglările supapei de ventilare în respirația obișnuită nu se manifestă și deseori sunt omise de către cliniciști, însă în respirația forțată importanța acestor dereglări crește.

În 1950 Daymon, în premieră a explicat fenomenul dischineziei traheobronșice prin creșterea presiunii intrapulmonare la efort și expir forțat. A fost stabilită dependența hiperbolică dintre volumul de gaz în cutia toracică și rezistența căilor respiratorii. Herzog H. et al. au stabilit, că colapsul bronhiilor mari este condiționat de extensibilitatea sporită a părții membranoase, iar colapsul bronhiilor mici este condiționat de două mecanisme:

1. hipertrofia și transformarea glandelor bronșiale de rând cu hiperplazia celulelor caliciforme (cellules en goblet),
2. infecția cronică și distrucția peretelui bronșic, hipersecreția și discrinia, obliterarea parțială a lume-



nului bronșic, modificările bronhiolilor sub formă de alungire și împreunarea lumenului, „torsionare”.

În literatura periodică se discută fenomenul dischineziei traheobronșice, care apare sub diferite denumiri: stenoză expiratorie, invaginare, dischinezie hipotonă, colaps traheobronșic. La baza acestor schimbări stă colaborarea (colapsul) traheei și bronhiilor mari pe seama lărgirii peretelui membranos la presiune intrapulmonară crescută în expir, cu dezvoltarea dispneei progresante, acceselor de sufocare și tusei uscate. După datele lui V. I. Neciaev (1982), circa 60% pacienți suferă de BPOC asociat cu dischinezia traheobronșică, iar potrivit datelor lui Perelman și coautor. (1974) dischinezia traheobronșică s-a depistat în 24,3% cazuri.

O metodă efectivă de diagnostic, capabilă de a stabili dischinezia traheei și bronhiilor, este fibrobronhoscopia, metodele funcționale fiind neinformativă. Este cunoscut, că prin reducerea elasticității țesutului pulmonar (la formarea emfizemului pulmonar) pe curba flux-volum, prin cercetarea spirometrică, se constată o scădere bruscă imediată în urmă atingerii vârfului cu scăderea lentă a curbei la expir. Astfel de devieri a curbei se determină în emfizemul pulmonar, în geneza obstrucției careia predomină colapsul bronșic, condiționat de pierderea elasticității țesutului pulmonar. Caracterul curbei flow-volum, în partea superioară a ramurii de jos a spirogramei (simptom Coblet-Vissa) indică prolabarea părții membranoase a traheei, cu aplatizarea lumenului, și dischinezia mușchilor netezi a traheei și bronhiilor mari.

#### Obiectivele lucrării:

Studierea mecanismelor de formare a dereglărilor permeabilității traheei și bronhiilor la bolnavii cu BPOC evoluție severă prin bodipletismografie și fibrobronhoscopie.

#### Material și metode de cercetare:

În studiu au fost incluși 11 pacienți cu diagnosticul de BPOC evoluție severă și foarte severă, care s-au adresat după asistență specializată pe motiv de exacerbare la Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Diagnosticul a fost stabilit după criteriile spirometrice convenționale date de clasificarea GOLD 2019. Pacienții incluși în studiu au fost examinați prin metoda spirometriei computerizate completate cu testul cu  $\beta_2$ -agonist (testul bronhodilatator) și bodipletismografie, recomandate de ERS (Societatea Europeană de Respirologie) și ATS (Societatea Americană a Toracaliștilor) cu determinarea capacității de difuziune (DLCOc) efectuate pe un dispozitiv Master Screen-Body (Erich Jaeger GmbH, Germania), utilizând valorile corespunzătoare după standardele Societății Europene a Cărbunelui și

Oțelului. Fibrobronhoscopia (firma „Olimpus”, Japonia) a fost efectuată la toți pacienții sub anestezie locală cu soluție Lidocaină 5% -10 ml.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost realizată cu ajutorul programelor Microsoft Excel. Pentru a determina semnificația statistică a diferențelor a fost calculat testul t-Student clasic.

#### Rezultate obținute:

La cei 11 pacienți cu BPOC sever incluși în studiu, rezultatele obținute confirmă obstrucția bronșică persistentă generalizată (nu doar la nivelul bronhiilor de calibru mare, dar și cele de calibru mic), cu o reducere a tuturor indicatorilor dinamici și un grad înalt de hiperinflație pulmonară. Un element important în caracteristica funcțională de diagnostic a bolilor respiratorii obstructive la pacienții cu BPOC sever a fost modificarea capacității pulmonare totale (TLC) și volumului pulmonar rezidual (RV). Explorarea funcțională pulmonară până la tratament la acești pacienți relevă un sindrom obstructiv sever: creșterea rezistenței la flux global a căilor aerifere ( $R_{tot}=450,2\%$ ); reducerea  $FVC=49,18\pm 1,16\%$ ;  $VEMS_1=29,34\pm 1,46\%$ ;  $IT=44,23\pm 1,16\%$ ;  $PEF=28,65\pm 1,15\%$ ;  $V_{25-75}=26,21\pm 1,48\%$ ;  $V_{25}=21,55\pm 2,18\%$ ;  $V_{50}=19,22\pm 2,34\%$ ;  $V_{75}=20,33\pm 1,97\%$ ;  $ERV=35,44\pm 1,31\%$ ;  $IC=82,16\pm 4,78\%$ ; hiperinflația marcată cu creșterea  $VR=308,56\pm 28,45\%$  și  $FRC_{pleth}=143,18\pm 6,22\%$  din prezis; diminuarea severă a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară până la  $DLCOc=48,24\pm 6,4\%$ . Datele funcționale pulmonare obținute formează tabloul funcțional tipic al BPOC cu o evoluție severă. Aceste trei perturbări funcționale (hiperinflația pulmonară, pierderea reculului elastic pulmonar, scăderea severă a factorului de transfer gazos) sunt asociate și definitivează prezența emfizemului pulmonar. Componentul bronșic nu s-a confirmat prin testul farmacologic cu bronhodilatator, care de fapt, nu confirmă existența unui spasm al musculaturii netede bronșice: reversibilitatea obstrucției bronșice la pacienți cu BPOC sever fiind negativă.

În rezultatul cercetărilor endoscopice, la 3 pacienți s-a stabilit distonia traheobronșică de gradul I cu prolabarea peretelui membranos în expir și în tuse, cu păstrarea configurației lumenului sau aplatizarea lui pe seamă lărgirii peretelui membranos. La 8 pacienți, cercetarea endoscopică, a stabilit dischinezia traheobronșică de gradul II-III cu aplatizarea lumenului traheei și bronhiilor mari, schimbarea configurației traheei cu apropierea pereților laterali, lumenul apare sub o formă triunghiulară. După Lemoin, asemenea stare descrie o retracție statică și este caracteristică

pentru pacienții cu BPOC cu un prognostic nefavorabil. La 3 pacienți cercetările endoscopice au stabilit lezare dischinetică izolată a bronhiilor mari.

### Discuții:

Fibrobronhoscopia este o metodă eficientă de diagnosticare a dischineziei traheobronșice și se efectuează sub anestezie locală. Examenul endoscopic a permis vizualizarea obstrucției bronșice pe tot traiectul bronhiilor mari și mici. După В.И. Нечаев, în dischinezia traheobronșică de gradul II-III, mobilitatea părții membranoase a traheei și bronhiilor este un factor care sporește dereglările permeabilității bronhiilor. Unii autori (И.К. Есипова (1975); А.И. Струков и И.М. Кодолова (1970); Oswald (1963); Reid (1967) consideră, că în BPOC lezarea difuză a bronhiilor poate fi cauza obstrucției lumenului. La pacienții cu BPOC asocierea frecventă a dischineziei traheobronșice crește frecvența dereglărilor ventilatorii și drenajului bronșic, contribuind astfel la recidive și apariția simptomelor de insuficiență respiratorie.

Иоффе Л.Ц., și al. (1984) deosebeau două grade de stenoză expiratorie: gr. I – în timpul expirului partea membranoasă prolabează în lumenul traheei și bronhiilor mari, reducând diametrul până la 2/3 din volum, gr. II – partea membranoasă aproape în totalitatea se apropie de peretele anterior a traheei și bronhiilor mari. La pacienții cu stenoză expiratorie diminuarea expiratorie a lumenului traheei a fost mai pronunțată. În respirație obișnuită la pacienții cu diferite grade de stenoză expiratorie coeficientul de îngustare a traheei se modifică în limitele 29 și 63%, în respirație forțată - 43 și 76%, iar în tuse – 59 și 88%, fapt ce atestă, că la unii pacienți în vârful expirului forțat și a tusei se observă prolapsul total al pereților traheei. Îngustarea expiratorie, a contribuit la schimbarea bruscă a presiunii intratoracice cu creșterea rezistenței aerodinamice a respirației și cu mărirea rezistenței cu 600-900% a porțiunii traheale în expir în comparație cu cel al inspirului. Cu toate acestea, nu la toți pacienții dereglările obstructive ale ventilației se localizau în trahee. La pacienții cu bronșită cronică predomina obstrucția periferică.

În rezultatul cercetărilor efectuate s-a constatat, că dereglările permeabilității bronhiilor la pacienții cu BPOC evoluție severă au fost condiționate de următoarele mecanisme: edem inflamator al mucoasei bronhiilor, acumularea de secret patologic în lumen, prezența dischineziei traheobronșice, care se manifestă prin colapsul bronhiilor mici precum și colapsul traheei și bronhiilor mari.

Din considerentele că probele farmacologice

cu bronholitice n-au depistat schimbări ai indicilor spirometrici, nu putem conchide faptul prezenței bronhospasmului în tabloul dereglărilor permeabilității bronșice la bolnavii cu BPOC evoluție severă. Putem afirma cu certitudine că a predominat tabloul dischineziei traheobronșice sub formă de stenoză expiratorie (expir prelungit pe curba spirometrică) și colapsul expirator.

Colapsul funcțional al bronhiilor, sa diagnosticat prin prezența „capcanei de gaz”, care se determină ca diferența dintre volumul rezidual (VR) până și după administrarea bronholiticului. Una din condițiile obligatorii a testului constă în necesitatea de a efectua un expir adânc, care ar preceda expirul forțat. În cazul expirului forțat, ca urmare al prolabării peretelui membranos, lumenul traheei și bronhiilor se îngustează în mai multe trepte până la apropierea deplină a pereților (Н.А. Лившиц).

Pornind de la faptul, că bronhiile mici au extensibilitatea sporită, lumenul lor este susținut de proprietățile tensioelastice a stromei pulmonare. În expirul forțat, structurile elastice sunt reduse, ca rezultat, în timpul expirului, are loc compresia bronhiilor cu obstrucția lor. VR reprezintă prin sine acel volum pulmonar, prin care efortul expirator obstrucționează bronhiile mari și împiedică evacuarea aerului din plămâni. Cu cât este mai redus carcasul pulmonar al plămânilor, cu atât este mai mare probabilitatea de colabare a bronhiilor la volum pulmonar redus. În toate cazurile pereții bronhiilor s-au colabat mai devreme de a fi ajuns la nivelul expirului maxim, adică la nivelul bronhiilor mari. Acest fapt este vizibil prin creșterea rezistenței aerodinamice la expir în respirația forțată. Rezistența aerodinamică a expirului la pacienții studiați constituie - 450, 2%, ceea ce depășește de 5 ori rezistența inspirului.

După părerea noastră, BPOC de evoluție severă, neapărat este însoțită de dischinezia traheobronșică, care la rândul său agravează evoluție clinică a bolii cu toate semnele caracteristice obstrucției bronhiilor, a colapsului traheei și bronhiilor mari, dereglării drenajului bronșic și ca urmare menținerea procesului inflamator, cu ireversibilitatea obstrucției bronșice și a neeficienței administrării bronhodilatatoarelor.

### Concluzii:

1. Dischinezia traheobronșică în BPOC este o reflectare a proceselor ireversibile și a dereglărilor ventilatorii, ca urmare al progresării obstrucției traiecului bronho-pulmonar.

2. Simptomul de bază a dereglărilor obstrucției bronșice la pacienții cu BPOC evoluție severă rămâne colapsul traheei și bronhiilor.

3. În mecanismul ventil al obstrucției bronșice

metoda funcțională de diagnostic este condiționată de determinarea VR în dinamica probelor farmacologice (metoda bodipletismografiei).

4. În tratamentul pacienților cu BPOC evoluție severă asociat cu dischinezie traheobronșică este rațional de aplicat diferite metode de sanare a bronhiilor și medicația orientată în stabilizarea obstrucției peretelui bronșic.

### Bibliografie

1. Аверьянов А. В., Самсонова М. В., Черняев А. Л., Чучалин А. Г. и др. *Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ВРСО*. Пульмонология. 2008; 3: 48-53.

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2019//www.goldcopd.org/

3. Иоффе Л. Ц., Светышева Ж. А., Рехтман А. Г., Ракишев Г. Б. *Бронхологическая характеристика экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов*. Сб. научных трудов под редакцией доктора мед.

наук Герасина В. А. «Бронхологические методы в диагностике и лечении заболеваний легких. Ленинград. 1984, с. 20-23.

4. Казолла М., Мак-Ни В., Мартинес Ф. Дж., Рабе К.Ф., Франчиози Л.Дж. и др. От имени рабочей группы Американского торакального общества/Европейского респираторного общества по показателям, оцениваемым при ВРСО. *Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ВРСО: от легочной функции до биомаркеров*// Пульмонология. 2010; 1:13-65.

5. Нечаев В. И. *Клинико-бронхоскопические критерии в диагностике хронического обструктивного бронхита*. Терапевтический архив.1982; 12:91.

6. Pariente R. *Emfizemul și bronhopatiile cronice obstructive*. G. Bouvenot, B. Devulder, L. Guillevin. Patologia medicală / Institutul European, 1998. p. 107-116.

7. Тетнев Ф. Ф. *Этапы становления теории механической активности легких и их механического гомеостаза*. Пульмонология 2010; 5: 110-116.

8. Чернеховская Н. Е., Федченко Г. Г., Андреев В. П., Поваляев А. В. *Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания*. Москва, "МЕДпресс-информ" 2007.

## PARTICULARITĂȚILE VENTILAȚIEI PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN FUNCȚIE DE POLIMORFISMUL I/D AL GENEI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTESINEI

Valentina SCALEȚCHI, dr. în șt. med.

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

### Rezumat

Scopul lucrării a fost studierea asocierii genotipului I/D genei ACE și BPOC. În studiu au fost incluși 125 pacienții cu BPOC. Funcția pulmonară a fost apreciată prin spirometrie, bodipletismografie și determinarea capacității de difuziune a monoxidului de carbon prin dispozitivul Master Screen Body (Erich Jaeger GmbH). Diferența veridică între parametrii ventilației pulmonare, factorul de transfer pulmonar în trei grupuri de pacienții cu genotipuri ID, II, DD a fost nesemnificativă ( $p > 0,05$ ), indicând lipsa de asociere a polimorfismului genelor I/D a enzimei de conversie a angiotensinei și a BPOC.

**Cuvinte-cheie:** ventilația pulmonară, factorul de transfer pulmonar, bronhopneumopatie obstructivă cronică, genotipul, enzimă de conversie a angiotensinei.

**Summary. Characteristics of the pulmonary ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the polymorphism of the I/D gene of the angiotensin converting enzyme.**

Purpose test was to study the association of the genes I/D gene ACE and COPD. In the study, 125 patients with COPD were included. Pulmonary function was measured by spirometry, bodipletismography, and determination of carbon monoxide diffusion through the Master Screen Body (Erich Jaeger GmbH). The statistically significant reliability of differences in functional parameters of lung ventilation function, lung transfer factor between three groups of patients with ID, II, DD genotypes was insignificant ( $p > 0,05$ ), indicating the lack of association of the I/D gene polymorphism of the angiotensin converting enzyme and COPD.

**Key-words:** lung ventilation function, lung transfer factor, chronic obstructive pulmonary disease, gene, angiotensin converting enzyme.

**Резюме. Особенности вентиляционной функции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от полиморфизма гена I/D ангиотензинопревращающего фермента.**

Цель исследования состояла в изучении ассоциации I/D генетического полиморфизма и ХОБЛ. Исследование проводилось у 125 пациентов с ХОБЛ. Спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионную способность легких проводили на оборудовании Master Screen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия). Статистически выраженной достоверности различий функциональных показателей вентиляционной функции легких, трансфер-фактора легких между тремя группами носителей генотипов ID, II, DD не обнаружено ( $p>0,05$ ), что указывает на отсутствие ассоциации I/D полиморфизма гена ангиотензинопревращающего фермента и ХОБЛ.

**Ключевые слова:** вентиляционная функция легких, трансфер-фактор легких, хроническая обструктивная болезнь легких, ген, ангиотензинопревращающий фермент.

**Actualitatea temei**

Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) este bine cunoscută ca o enzimă cheie în reglarea tensiunii arteriale. Gena enzimatică este localizată în poziția 23 a cromozomului 17 și conține 26 de exoni, cel puțin 12 polimorfisme cunoscute, dintre care trei sunt: ID, II, DD, localizate în secvența de codificare. Acest polimorfism nu alterează funcția enzimei, dar afectează gradul de exprimare a genei. În prezența genotipurilor D/D sau I/D, comparativ cu genotipul I/I, nivelul ACE plasmatic e mai înalt cu 58% și 31% respectiv.

Prezența alelei D este asociată cu niveluri mai ridicate de ACE circulante (de la 14 la 50%) și activitatea mai mare a enzimelor tisulare. Acest lucru a servit ca o condiție prealabilă în studiul nostru. Noi am studiat asocierea genotipului ACE cu predispoziția la astfel de tipuri de patologie a bolii pulmonare ob-

structive cronice, cum ar fi BPOC. Cercetările efectuate privind rolul ACE în dezvoltarea acestei patologii nu soluționează toate întrebările.

**Obiectivul lucrării**

Evaluarea și studierea parametrilor funcționali la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu trei genotipuri: ID, II, DD (polimorfismele genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)).

**Material și metode de cercetare**

În studiu au fost incluși 125 pacienți cu BPOC, care s-au adresat după asistență specializată în IMSP IFP „Ch. Draganiuc”. Diagnosticul a fost stabilit după criteriile convenționale date de clasificarea GOLD 2019. Funcția pulmonară a fost măsurată prin spirometrie, bодиплетизмоgrafie prin dispozitivul Master Screen Body și determinarea capacității de difuzie a plămânilor printr-o singură inhalare de gaz CO.

*Табелу 1*

**Modificările parametrilor ventilației pulmonare și DLCOc la pacienții cu BPOC cu genotipurile ID,II, DD a genei enzimei de conversie a angiotensinei.**

Parametrii	Rezultatele spirometriei, бодиплетизмоigrafiei și capacității de difuziune a plămânilor				P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
	norma	ID n=54	II n=37	DD n=34			
	M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	M <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	M <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>			
VC, %	100±15,0	57,65±6,05	56,04±6,13	58,02±4,77	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FVC, %	100,0±15,0	51,56±2,69	51,01±3,28	52,92±3,17	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FEV <sub>1</sub> , %	100,0±25,0	36,08±2,21	37,49±2,96	39,96±3,19	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IT, %	100,0±35,0	53,73±1,70	55,81±1,72	54,63±1,76	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PEF, %	100,0±35,0	31,82±2,89	30,49±3,07	32,07±2,43	p>0,05	p>0,05	p>0,05
V <sub>75/25</sub> , %	100,0±35,0	20,04±1,43	21,63±2,25	21,9±2,38	p>0,05	p>0,05	p>0,05
R <sub>tot</sub> , %	100,0±25,0	266,49±36,60	234,69±32,50	227,85±30,65	p>0,05	p>0,05	p>0,05
R <sub>eff</sub> , %	100,0±25,0	233,07±37,82	210,06±27,40	200,22±27,18	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FRC, %	100,0±10,0	197,36±11,87	175,07±17,81	160,67±25,53	p>0,05	p>0,05	p>0,05
RV, %	125,0±15,0	288,53±15,07	257,68±31,19	240,81±33,08	p>0,05	p>0,05	p>0,05
TLC, %	100,0±10,0	146,27±7,38	128,07±9,34	122,31±12,31	p>0,05	p>0,05	p>0,05
RV/TLC, %	0±8,0	±32,18±3,26	±28,0±2,74	±24,22±1,09	p>0,05	p>0,05	p>0,05
DLCOc, %	80,0	45,54±7,78	49,16±7,90	64,14±5,21	p>0,05	p>0,05	p>0,05
V <sub>A</sub> , %	100,00±15,0	81,10±5,19	71,13±6,90	85,25±3,79	p>0,05	p>0,05	p>0,05
DLCOc/ V <sub>A</sub> , %	100,00±35,0	63,99±8,13	77,74±8,23	76,08±6,72	p>0,05	p>0,05	p>0,05

**Notă:** veridică a indicilor între loturi ( $p<0,05$ ).

### Rezultate obținute

În grupul de pacienți (n=54) cu bronhopneumopatie obstructivă cronică cu genotip ID s-au observat dereglări severe ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructive  $VC=57,65\pm 6,05\%$ ;  $FVC=51,56\pm 2,69\%$ ;  $FEV_1=36,08\pm 2,21\%$ ;  $IT=53,73\pm 1,70\%$ ;  $PEF=31,82\pm 2,89\%$ ;  $V_{75/25}=20,04\pm 1,43\%$ ; creșterea severă a rezistenței la flux global a căilor aeriene  $R_{tot}=266,49\pm 36,60\%$  și rezistenței efective la flux în căile aeriene  $R_{eff}=233,07\pm 37,82\%$  cu prezența hiperinflației pulmonare severe ( $RV=288,53\pm 15,07\%$ ), obstrucției periferice severe ( $TLC=146,27\pm 7,38\%$ ). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară a fost diminuat pronunțat  $DLCO_c=45,54\pm 7,78\%$ . Volumul alveolar ( $V_A$ ) a fost  $81,10\pm 5,19\%$ , raportul  $DLCO_c/V_A=63,99\pm 8,13\%$ .

La pacienții (n=37) cu genotip II la fel s-au observat dereglări funcționale severe de caracter obstructiv:  $VC=56,04\pm 6,13\%$ ;  $FVC=51,01\pm 3,28\%$ ;  $FEV_1=37,49\pm 2,96\%$ ;  $IT=55,81\pm 1,72\%$ ;  $PEF=30,49\pm 3,07\%$ ;  $V_{75/25}=21,63\pm 2,25\%$ . Rezistența globală de flux a căilor aeriene a fost majorată sever  $R_{tot}=234,69\pm 32,50\%$ , concomitent cu rezistența efectivă la flux în căile aeriene  $R_{eff}=210,06\pm 27,40\%$ . S-a observat hiperinflația pulmonară severă ( $RV=257,68\pm 31,19\%$ ) cu obstrucția periferică severă ( $TLC=128,07\pm 9,34\%$ ). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară  $DLCO_c=49,16\pm 7,90\%$  a fost diminuat pronunțat. Volumul alveolar ( $V_A$ ) a fost la nivel de  $71,13\pm 6,90\%$ , raportul  $DLCO_c/V_A=77,74\pm 8,23\%$ .

La pacienții (n=34) cu genotip DD tot s-au constatat dereglări severe obstructive al permeabilității bronșice:  $VC=58,02\pm 4,77\%$ ;  $FVC=52,92\pm 3,17\%$ ;  $FEV_1=39,96\pm 3,19\%$ ;  $IT=54,63\pm 1,76\%$ ;  $PEF=32,07\pm 2,43\%$ ;  $V_{75/25}=21,9\pm 2,38\%$  cu creșterea severă a rezistenței la flux global al căilor aeriene  $R_{tot}=227,85\pm 30,65\%$  și rezistenței bronșice la flux efectivă  $R_{eff}=200,22\pm 27,18\%$ . S-a observat hiperinflația pulmonară severă ( $RV=240,81\pm 33,08\%$ ) cu obstrucția periferică moderată ( $TLC=122,31\pm 12,31\%$ ). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară a fost diminuat moderat  $DLCO_c=64,14\pm 5,21\%$ . Volumul alveolar a fost  $85,25\pm 3,79\%$ , raportul  $DLCO_c/V_A=76,08\pm 6,72\%$ .

Prin urmare, diferența veridică între parametrii ventilației pulmonare, factorul de transfer pulmonar la trei grupe de pacienții cu genotipuri ID, II, DD este nesemnificativă ( $p>0,05$ ).

### Discuții

Pe lângă funcția principală schimbul de gaze, plămâni sunt implicați în metabolismul substanțelor biologice active (sinteza, depunerea, activarea și distrugerea). În plămâni se metabolizează substanțe

vasoactive, care direct sau indirect, influențează tonusul musculaturii netede a peretelui vascular: noradrenalina, epinefrina, serotonina, histamina și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (sinonim kininaza P). ACE convertește până la 50% angiotensină I în formă activă vasopresoare a angiotensinei II. ACE este localizată în adânciturile de pe suprafața celulelor endoteliale ale capilarelor. Totodată, ACE inactivează bradikina, care este un puternic vasodilatator.

Activitatea enzimatică pulmonară depinde de:

1) nivelul de perfuzie: cu creșterea fluxului sanguin și prin urmare scăderea contactului angiotensinei I cu celulele endoteliale, se reduce funcția angiotensinconvertoare a plămânilor. Bradikina, care induce bronhodilatarea astfel menținând raportul ventilație-perfuzie, se inactivează mai puțin.

2) presiunea parțială a oxigenului în alveole.

În urma hipoventilației alveolare, odată cu scăderea nivelului de oxigen, se observă creșterea reversibilă a activității ACE (prioritar al angiotensinei II). Aceasta duce la creșterea tensiunii arteriale sistemice și pulmonare, care la fel menține raportul ventilație-perfuzie. Funcția angiotensinconvertoare pulmonară depinde de gradul de exprimare al genei ACE. Prezența alelei D este asociată cu niveluri mai ridicate de ACE circulante și activitatea crescută a factorului tisular, prin urmare se inactivează prioritar bradikina, determinând efect bronhodilatator mai slab pronunțat. Pentru toate cele trei grupe (ID, II, DD) este caracteristică stenoza expiratorie cu obstrucție bronșică severă ( $p>0,05$ ).

Permeabilitatea bronhiilor mari și într-o măsură mai mică al celor de calibru mic este reflectată de indicii de rezistență  $R_{tot}$  și  $R_{eff}$ .  $R_{tot}$  s-a dovedit a fi majorată sever în toate cele trei grupe: de peste 266,05%, 234,69% și 227,85% ( $p>0,05$ ), ceea ce semnifică patologie severă la nivelul bronhiilor de calibru mare și mic asociată cu emfizem pulmonar, confirmată prin spirometrie cu reducerea indicilor la expir forțat pe tot parcursul FVC. În consecință, tulburările funcției ventilatorii și insuficiența respiratorie sunt condiționate de modificări morfo-funcționale în bronhii și țesutul alveolar. Argument veridic este scăderea accentuată a transfer-factorului pulmonar: până la 45,54% (grupa ID), 49,16% (grupa II) și în grupul cu expresie ridicată a alelei D s-a evidențiat o scădere a  $DLCO_c=64,14\%$  ( $p>0,05$ ). Evident, expresia înaltă a genei D duce la o inactivare marcată a bradikininei și ca consecință la micșorarea bronhodilatării. Din rezultatele obținute, stenoza expiratorie severă a fost observată în toate cele trei grupe ( $p>0,05$ ).

În meta-analiza preocupată asocierilor polimorfismului I/D al genei ACE cu astmul bronșic s-a demon-

strat, că alela ACE D este protectivă pentru această patologie; genotipul ACE I/I nu are influență asupra dezvoltării bolii, iar genotipul ACE I/D s-a dovedit a fi indicatorul riscului major. Riscul sarcoidozei în polimorfism heterozigot al genei ACE (ACE implicată în procesele patofiziologice în această patologie) este de 1,3, iar în polimorfism homozigot - 3,17. Cu toate acestea, aceasta genă, cel mai probabil, nu poate determina severitatea simptomelor, manifestărilor extrapulmonare și dinamicii radiologice.

Studierea funcției respiratorii și a capacității de difuziune a gazelor în BPOC în funcție de genotipurile marcherilor polimorfi I/D genei ACE a stabilit

### Concluzii

1. Analiza efectuată a parametrilor de spirometrie la pacienții cu BPOC evidențiază dereglări severe ale permeabilității bronhiale cu caracter obstructiv în toate cele trei grupe de purtători de genotip ID, II, DD ( $p > 0,05$ ).

2. Mărirea volumului rezidual pulmonar (RV) arată anomalii severe de ventilație pulmonară: hiperinflație severă în toate trei grupe de pacienții ( $p > 0,05$ ).

3. Capacitatea de difuziune a fost scăzută în BPOC mai pronunțat la pacienții heterozigoți după alela D (ID) (45,54%) și la pacienții cu genotip II (49,16%), datorată diminuării suprafeței membranei alveolo-capilare în urma distrugerii septurilor alveolare ( $p > 0,05$ ). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară la pacienții homozigoti după alela D (DD) a fost diminuat moderat  $DLCO_c = 64,14 \pm 5,21\%$ .

### Bibliografie

1. Boraita A., de la Rosa A., Heras M.E., de la Torre A.I., Canda A., Rabadan M., Diaz A.E., Gonzalez C., Lopez M., Hernandez M. *Cardiovascular adaptation, functional capacity and Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in elite athletes*. www.revespcardiol.org, antibodies.cancer.gov.

2. Елшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Шаханова И.А., Титова О.Н. *Роль ангиотензин-превращающего фермента при хронической obstructивной болезни легких*. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 2017, с. 65-70.

3. Kuzubova N.A., Chukhlovina A.B., Morozova E.B., Totolian A.A., Titova O.N. *Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD*. Genet Mol Res. 2013 apr. 25; 12 (2): 1392-8. Doi: 10.4238/2013. Apr.25.10.

4. Lomas D. A., Silverman E. K. *The genetics of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Res. - 2001. - Vol. 2, № 1. - P. 20-26.

5. Manea D., Ichim A., Istrati V., Barbacaru N. *Valoarea polimorfismului I/D al genei enzimei de conversie a angiotensinei în infarctul miocardic*. Arta Medica, Chișinău, № 2, 2003, с. 33-36.

6. Pabst S., Theis B., Gillissen A., Lennarz M., Tuleta I., Nickenig I., Skowasch D., Grohe C. *Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease*. www.diseaseinfosearch.org, www.medlineplus.

7. Рыскова А. А., Даутова А. З., Галикеева Г. Ф., Воробьева Е. В., Горбунова В. Ю., Шамратова В. Г. *Особенности кислородтранспортной системы организма у лиц с разными полиморфными вариантами гена ангиотензин-превращающего фермента*. Фундаментальные исследования. № 3-4, 2014, с. 4.

8. Simsek S., Tekes S., Oral D., Turkyilmaz A., Isik B., Isik M.R., Akkoc H. *The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease*. Doi: 10.4238/2013.April.25.10.

9. Silverman E. K. *Genetic epidemiology of COPD* // Chest. - 2002. - Vol. 121. - 1S-6S.

10. Siakafakas Nikos. *Epigenetica BPOC*. Conferința internațională: „Bronhopneumopatia cronică obstructivă 2015: noi provocări”. Chișinău, 2015.

11. Joos L., Pare P. D., Sandford A. J. *Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease*. Swiss Med. Wkly. - 2002. - Vol. 132, № 3-4. - P. 27-37.

12. Уклистая Т.А., Полунина О.С., Окунева И.Н., Хапугина В.А. *Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у больных хронической obstructивной болезнью легких с ассоциированными заболеваниями*. Кардиология и Кардиохирургия: Инновационные решения. Материалы юбилейной 10-й межрегиональной научно-практической конференции. Астрахань, 2016, с. 179-182.

13. Yildiz Pinar, Oflaz Huseyin, Cine Naci, Erginel-Unaltuna Nihan, Erzingin Faruk, Yilmaz Veysel *Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD*. https://doi. Org/10.1016/j.r.med. 2003.06.001.

# НАРУШЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Джейхун ИСМАИЛЗАДЕ, доцент, доктор философии по медицине

Азербайджанский Медицинский Университет Минздрава  
Азербайджанской Республики, Баку

E-mail: [ism.ceyhun@gmail.com](mailto:ism.ceyhun@gmail.com) Тел. +994 50 399 75 76

## Резюме

Целью исследования явилось изучение функциональных изменений в зависимости от объема патологического процесса в легких у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТЛ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование были включены пациенты с ФКТЛ (n=128), которым было выполнено функциональное исследование внешнего дыхания и компьютерная томография грудной клетки. У пациентов с ФКТЛ и ХОБЛ преобладал смешанный (26%) и наиболее тяжелый панлобулярный (17%) тип эмфиземы. У пациентов без ХОБЛ чаще встречался центрилобулярный вариант (13%), панлобулярный визуализирован в единичных случаях (2%). Выявлена зависимость параметров вентиляции и легочного газообмена от объемных характеристик специфических изменений. Увеличение объема эмфизематозных изменений оказывало негативное влияние на проходимость дыхательных путей у всех групп пациентов, а у больных с ХОБЛ вызывало увеличение гиперинфляции легких и ухудшение легочного газообмена.

**Ключевые слова:** фиброзно-кавернозный туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема

## Summary. Disorders of the respiratory function depending on the volume of the pathological process in the lungs in patients with fibro-cavernous tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease

The aim of the study was to study the functional changes depending on the volume of the pathological process in the lungs in patients with fibro-cavernous lung tuberculosis (FCLT) in combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study FCTL patients (n = 128) were included, which functional research external breathing and chest CT was performed. In patients with FCLT and COPD, the mixed (26%) and the most severe panlobular (17%) type of emphysema prevailed. In patients without COPD, a centrilobular variant (13%) was more common; panlobular was visualized in isolated cases (2%). The dependence of ventilation parameters and pulmonary gas exchange on the volume characteristics of specific changes is revealed. The increase in the volume of emphysematous changes had a negative impact on the airway in all groups of patients, and in patients with COPD caused an increase in lung hyperinflation and deterioration of pulmonary gas exchange.

**Key words:** fibro-cavernous tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema

**Введение.** Сочетание туберкулеза легких (ТЛ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) - одно из частых коморбидных состояний в медицине, поскольку эти заболевания имеют схожие факторы риска: курение, низкий социально-экономический статус, профессиональные, экологические вредности (1). Большинство пациентов с ТЛ являются курильщиками (2, 3). Поэтому ТЛ нередко развивается на фоне структурных изменений легких и бронхов, которое вызвано ХОБЛ. Заболеваемость ТЛ у больных ХОБЛ в 3 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ и в 2 раза повышается риск при наличии активного туберкулеза (4).

Учащение развития ХОБЛ у больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза делает проблему сочетанного заболевания одной из актуальных во фтизиопульмонологии. Одной из клинических форм хронического деструктивного туберкулеза легких является фиброзно-ка-

вернозный туберкулез легких (ФКТЛ), который характеризуется прогрессивным течением.

Целью исследования явилось изучение зависимости функциональных изменений от объема патологического процесса в легких у больных ФКТЛ в сочетании с ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ФКТЛ (с различными формами клинического течения ФКТЛ, n=128, 88 мужчин и 40 женщин), из них 35 больных ФКТЛ в сочетании с ХОБЛ и 93 больных – без сочетания с ХОБЛ, находившиеся на лечении в терапевтических отделениях 4-го противотуберкулезного диспансера г. Баку (база кафедры легочных заболеваний Азербайджанского Медицинского Университета Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики). Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинико-anamnestических и лабораторных

методов, включая исследование ФВД, бодиплетизмографии, измерение диффузионной способности легких и компьютерной томографии высокого разрешения.

Диагноз ХОБЛ был установлен согласно рекомендациям GOLD (2016) по диагностике, лечению, наличию факторов риска развития ХОБЛ и постбронхо-дилатационных значений отношения  $ОФВ_1$  к ФЖЕЛ  $<70\%$ . Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось посредством спирометрии с бронходилатационным тестом (в исследовании применялся ингаляционный симпатомиметик  $\beta_2$ -агонист короткого действия Вентолин «GlaxoSmithKline») (gsk) - 2 доз=200 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин. и физикальному обследованию. Спирометрическое исследование проводили с использованием прибора «Bodytest» (ErichJaeger, Германия), в соответствии с критериями, предложенных совместной группой экспертов Американского торакального и Европейского респираторного обществ. Лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам определяли бактериологическими, молекулярно-генетическими (ВАСТЕС MGIT 960, Hain test, GenXpert, культуральные методы исследования) методами. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007 и StatSoft Statistica 6.1.

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что выраженность и объем остаточных туберкулезных изменений в легких значительно влияют на клиническое течение ХОБЛ и, наоборот. Большинство пациентов с ФКТЛ в сочетании с ХОБЛ были активными курильщиками на момент обследования, в отличие от пациентов без ХОБЛ.

У больных с клиническими признаками ХОБЛ (одышка, кашель) были выявлены более тяжелые специфические туберкулезные изменения, в основном преобладало распространенное поражение ( $>3$  сегментов). Также проведенные исследования показали, что в развитии ХОБЛ у больных с активным туберкулезом органов дыхания значительную роль играют распространенность и длительность специфического процесса в легких.

Эмфизематозные изменения встречались у большинства пациентов с ФКТЛ в сочетании с ХОБЛ в 61%, а у больных только с ХОБЛ - в 30%.

Следует отметить, что у 28 пациентов с ФКТЛ без функциональных признаков ХОБЛ, у которых были выявлены признаки эмфиземы на КТ, 4

(13%) были заядлые курильщики с индексом курение от 17 до 60 пачко-лет. Эмфизематозные изменения в этих случаях связаны с формированием ХОБЛ, и снижения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  уже достигли клинически значимого уровня  $<70\%$ . У пациентов с ФКТЛ и ХОБЛ преобладал смешанный (26%) и наиболее тяжелый (17%) панлобулярный тип эмфиземы. У пациентов с ФКТЛ и ХОБЛ ( $n=35$ ) чаще встречались распространенные специфические изменения ( $>3$  сегментов), чем у пациентов без ХОБЛ ( $n=93$ ) (83 и 44%;  $p < 0,05$ ), больше суммарные объемы фокусов ( $p < 0,05$ ) чаще выявлялись эмфизематозные изменения (61 и 30%;  $p < 0,05$ ). У пациентов без ХОБЛ чаще встречался центрилобулярный вариант (13%), панлобулярный был визуализирован в единичных случаях (2%). Для установления взаимосвязи функциональных изменений внешнего дыхания со структурными изменениями в легких проведено сопоставление данных показателей ФВД и КТ. С увеличением объема специфических изменений ухудшалась проходимость дыхательных путей ( $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ,  $СОС_{25-75}$ ), увеличивалась гиперинфляция легких (ООЛ/ОЕЛ), ухудшался легочный газообмен.

### Заключение

Таким образом, при развитии туберкулезной инфекции на фоне ХОБЛ наблюдалось более тяжелое специфическое поражение легких: достоверно чаще преобладали распространенные специфические изменения, объем распада достоверно больше по сравнению с пациентами, у которых туберкулез легких не сочетался с ХОБЛ. Выявленность эмфизематозных изменений достоверно выше определялось у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, однако различные эмфизематозные изменения выявлялись у 1/3 пациентов без клинических признаков ХОБЛ. Повышение объема специфического поражения оказывало умеренное негативное влияние на проходимость дыхательных путей при форсированном выдохе только у пациентов без сопутствующей ХОБЛ, у пациентов с распространенными процессом приводило к формированию рестриктивного варианта нарушений механики дыхания и ухудшению легочного газообмена. Показатель объема зоны распада не оказывал влияния на параметры ФВД в случае ХОБЛ и локального поражения, при распространенном процессе увеличения объема зоны распада приводило к формированию рестриктивного варианта нарушений, повышение гиперинфляции легких и ухудшению легочного газообмена.



**Литература**

1. Inghammar M., Ekblom A., Engstrom G. *COPD and the risk of tuberculosis – a population – based cohort study*. PLoS One. 2010; 5 (4): e10138.
2. Лушникова А.В., Великая О.В. *Туберкулез легких и ХОБЛ*. Современные проблемы науки и образования. 2013; 6: 1-8.
3. Chakrabarti B., Calverley P., Davies P. *Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease*. Int. J. COPD. 2007; 2 (3): 263-272.
4. Van Zyl-Smit R.N., Brunet L., Pai M., Yew W.W. *The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics*. Infect. Dis. Clin. North. Am. 2010; 24 (3): 693-703.

## DETERMINAREA CAVITĂȚILOR DE DESTRUCȚIE ȘI TIPULUI DE RĂSPUNS IMUN (TH1-, TH2-) LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Angela GUILA<sup>1</sup>, Nelly CIOBANU<sup>1</sup>, Serghei GHINDA<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,  
Elena PRIVALOVA<sup>1</sup>, dr. în șt. biol., conf. cercet., Valentina CHIROȘCA, dr. în șt. biol., conf. cercet.,  
Victoria IASCHINA<sup>1</sup>, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”<sup>1</sup>  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>

**Rezumat:**

Un loc special în rândul tulburărilor de disfuncție la pacienții cu tuberculoză este ocupat de cele care duc la maturarea predominantă a Th2-helperilor, în timp ce protecția împotriva micobacteriilor este asigurată de helperii de tip Th1 (N.A. Davis și colab., 2012). Scopul studiului a fost de a studia identificarea și închiderea cavităților de dezintegrare, identificarea și abacilarea *M. tuberculosis* în diferite tipuri de răspuns imun (Th1-, Th2-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. Studiul a inclus 159 bolnavi de sex și vârstă diferite, divizați în 3 loturi: 1) asocierea tuberculozei pulmonare și toxocarozei - (53 bolnavi); tuberculoza pulmonară - (53 bolnavi); 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi). Pacienții cu tuberculoză pulmonară s-au caracterizat printr-un conținut ridicat de citokine tip Th1 ale răspunsului imun (IFN- $\gamma$  și IL-2), toxocaroză este caracterizată de un conținut ridicat de citokine de tip Th2 al răspunsului imun (IL-5 și IL-10), la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză este caracteristic prezența unei astfel de tulburări de disfuncție în care se stimulează atât răspunsurile imune de tip Th1, cât și cele de tip Th2.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, toxocaroză, răspunsul imun de tip Th1 și Th2, cavitatea de destrucție.

### **Summary. Detection of cavity decay and type of immune response (TH1-, TH2-) on patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocariasis.**

A special place among the dysregulatory disorders in TB patients is occupied by those that lead to the predominant maturation of Th2-helpers, while protection against mycobacteria is provided by Th1-type helpers (N.A. Davis et al., 2012). The aim of the study was to study the detection and closure of decay cavities, detection and abacilation of *M. tuberculosis* in different types of (Th1-, Th2-) immune response in patients with pulmonary tuberculosis combined with toxocariasis. The study included 159 patients of different sex and age which were divided into 3 groups: 1) association of pulmonary tuberculosis and toxocarasis - (53 patients); pulmonary tuberculosis - (53 patients); 3) toxocariasis (TX) - (53 patients). Patients with tuberculosis were characterized by high content of Th1-type immune response cytokines (IFN- $\gamma$  and IL-2), toxocariasis was characterized by high content of Th2-type immune response cytokines (IL-5 and IL-10), patients with a combination of lung tuberculosis and toxocariasis were characterized by the presence of such a dysregulatory disorder in which both Th1- and Th2-type immune response is stimulated.

**Key-words:** tuberculosis, toxocariasis, Th1 and Th2-type of immune response, decay cavity.

### **Резюме. Выявление полостей распада и тип иммунного ответа (Th1-, Th2) у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза.**

Особое место среди дисрегуляторных расстройств у больных туберкулезом занимают те, которые ведут к преимущественному созреванию Th2-хелперов, в то время как защита от микобактерий осуществляется хелперами Th1-типа (Н.А. Давис и соавт., 2012). Целью исследования стало изучение выявления и закрытия полостей распада, выявление и абацилирование *M. tuberculosis* при разных типах (Th1-, Th2-) иммунного ответа у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Studiul a inclus 159 bolnavi de sex și vârstă diferite și au fost divizați în 3 loturi: 1) asociație tuberculozei pulmonare și toxocarozei - (53 bolnavi); 2) tuberculoza pulmonară - (53

bolnavi); 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi). Заключение. Для больных туберкулезом были характерно высокое содержание, цитокинов Th1-типа иммунного ответа (IFN- $\gamma$  и IL-2), для токсокароза характерно высокое содержание цитокинов Th2-типа иммунного ответа, (IL-5 и IL-10), для больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза – характерно наличие такого дисрегуляторного расстройства при котором стимулируется как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа.

**Ключевые слова:** туберкулез, токсокароз, Th1 и Th2-тип иммунного ответа, полости распада.

**Actualitate.** Tuberculoza se referă la bolile infecțioase imunodeficitare interleukin dependente, care sunt însoțite de un răspuns inflamator sistemic cu intoxicație endogenă marcată, adică acumularea în organism a produselor metabolice finale și intermediare din cauza metabolizării depreciate în timpul formării unei reacții inflamatorii specifice cu formarea granulocitelor. Formarea masivă și resorbția ulterioară a produselor de degradare tisulară bronhopulmonare formarea de cavități de dezintegrare, hypoxia citotoxică, alterarea homeostaziei intracelulare, dezechilibrul imun, citochinic și hormonal sunt căile de bază de formare a endointoxicației în tuberculoză (Todoriko L.D. și colab. , 2014; Drannik G.N., 2010).

Un loc aparte printre tulburările disregulatorii la pacienții cu tuberculoză, ocupă cele care duc la maturarea preferențială a Th2 helper, în timp ce protecția față de micobacterii se realizează de helperii de tip Th1 (N.A.Davis et al. 2012).

**Scopul** studiului a fost de a studia identificarea și închiderea cavităților de dezintegrare, identificarea și abacilarea *M. tuberculosis* în diferite tipuri de răspuns imun (Th1-, Th2-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

**Material și metode.** Studiul a inclus 159 bolnavi de sex și vârstă diferite cu asocierea tuberculozei pulmonare și toxocaroză, cu tuberculoză pulmonară, cu toxocaroză. Bolnavii au fost divizați în 3 loturi:

- 1) asocierea tuberculozei pulmonare și toxocaroză (TP + TX) - (53 bolnavi);
- 2) tuberculoza pulmonară (TP) - (53 bolnavi);
- 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi).

Determinarea citochinelor în ser (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-5, IL-10) se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivile firmei ООО „Вектор-БЕСТ” (Россия). Nivelul IL-5 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând kiturile de reactivi ai firmei DIA Source (Belgia).

**Rezultate și discuții.** La internare, *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) se izola la același număr de pacienți din grupele 1 și 2 de pacienți (tabelul 1), deoarece grupele au fost determinate de parametrii de bază omogeni (sex, vârstă, diagnostic, severitatea bolii, prezența MBT și CV). Cu toate acestea, durata detecției micobacteriei tuberculozei la pacienții din grupul principal (1) a fost semnificativ mai lungă ( $65,2 \pm 4,49$  zile) decât la pacienții din grupul 2 ( $51,1 \pm 3,50$  zile) -  $p < 0,05$ . La externarea din spital, 20,8% din pacienții din grupul principal și 16,9% din pacienții din lotul 2 nu erau abacilați și MTB rămânea în medie pe o perioadă de  $83,0 \pm 12,00$  zile la pacienții din grupul principal și  $50,0 \pm 8,00$  zile pentru pacienții din grupul 2, care sunt semnificativ mai mici -  $p < 0,05$ .

Prezența cavităților de dezintegrare (CV) la internare a fost de asemenea determinată la același

Tabelul 1

**Frecvența și durata de detecție a *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) și cavităților de dezintegrare (CV) în num. abs./% și  $M \pm m$  în 24 ore.**

Simptomele	Pacienți		
	(1) TP+TX n -53	(2) TP n -53	(3) TX n -53
MBT num.abs./% în 24 ore	46,0/86,8	46/86,8	0/0,0
	65,2 $\pm$ 4,49	51,1 $\pm$ 3,50 <sup>■</sup>	0 $\pm$ 0,0
MBT num.abs./% Fără abacilare în 24 ore	11,0/20,8	9,0/16,9	0/0,0
	83,0 $\pm$ 12,00	50,0 $\pm$ 8,00 <sup>■</sup>	0 $\pm$ 0,0
CV num.abs./% în 24 ore	42/79,3	42/79,3	0/0,0
	94,7 $\pm$ 8,77	72,2 $\pm$ 5,13 <sup>■</sup>	0 $\pm$ 0,0
CV fără închidere num.abs./% în 24 ore	33/62,3	38/71,7	0/0,0
	97,0 $\pm$ 11,00	73,0 $\pm$ 4,09 <sup>■</sup>	0 $\pm$ 0,0

**Notă:** veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3 \* - 2 și 3.

număr de pacienți din ambele grupe de pacienți, deoarece grupele au fost determinate de parametrii de bază omogeni (sex, vârstă, diagnostic, severitatea bolii, prezența MBT și CV). Cu toate acestea, durata depistării cavităților de dezintegrare la pacienții din grupul principal (1) a fost semnificativ mai mare ( $94,7 \pm 8,77$  zile) decât la pacienții din a 2 grupă ( $72,2 \pm 5,13$  zile) -  $p < 0,05$ . La externarea din spital, 62,3% dintre pacienții din grupul principal și 71,7% din pacienții din grupul 2, cavitățile de dezintegrare nu au fost eliminate și au continuat să rămână în medie  $97,0 \pm 11,00$  zile la pacienții din grupul principal și  $73,0 \pm 4,09$  zile la pacienții din grupa 2, care este semnificativ mai mică -  $p < 0,05$ .

Principalul rol în formarea reacției protectoare a microorganismului, asociată cu penetrarea micobacteriilor, aparține macrofagelor care sunt activate de IFN- $\gamma$ , principala sursă a căruia sunt limfocitele T. Este cunoscut că stimularea răspunsului Th2 conduce la inhibarea reacțiilor protectoare de tip Th1 (J.D. Turner et al., 2003). Acest fapt este de o importanță deosebită pentru regiunile endemice în parazitoze intestinale, deoarece acestea stimulează în principal răspunsul Th2 și, prin urmare, inhibă răspunsul Th1 (Davis N.A. și colab., 2012, N.Parpieva și colab., 2010; T.A. Abdiev și colab., 2007).

Conținutul IFN- $\gamma$  la internarea în spital, la toate grupurile de pacienți (tabelul 2) a fost semnificativ mai mare decât în cazul celor sănătoși (de la  $p < 0,05$  până la  $p < 0,001$ , în funcție de perechea de grupuri comparate). Cel mai mare conținut a fost observat la pacienții cu tuberculoză, care se caracterizează printr-un răspuns imun de tip Th1 și un conținut înalt de citokină proinflamatorie la începutul tratamentului. Conținutul de IFN- $\gamma$  la acești pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu toxocaroză (grupa 3  $p < 0,001$ ), pentru care răspunsul imun de tip Th1 nu este caracteristic. Cu toate acestea, nivelul IFN- $\gamma$  la pacienții din grupul 3 a fost semnificativ mai mare decât la cei sănătoși ( $p < 0,05$ ). La internare, pacienții din grupul 1 au avut un nivel semnificativ mai mare de IFN- $\gamma$  decât pacienții din grupul 3 ( $p < 0,001$ ), dar semnificativ mai mic ( $p < 0,05$ ) decât pacienții din

grupul 2. Astfel, dacă pentru pacienții cu tuberculoză sunt caracteristice niveluri ridicate de IFN- $\gamma$ , un răspuns imun citokinic de tip Th1, atunci pentru pacienții cu toxocaroză este caracteristic niveluri scăzute ale acestei citokine iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, niveluri intermediare de IFN- $\gamma$ , răspuns imun citokinic de tip Th1.

Conținutul IL-2 la internare, la toate grupele de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții sănătoși ( $p < 0,001$  pentru grupele 1 și 2), cu excepția pacienților din grupa 3, unde acesta a fost chiar mai mic decât norma. Cel mai mare conținut a fost observat din nou la pacienții cu tuberculoză, pentru care e caracteristic un răspuns imun de tip Th1 și un conținut ridicat de citokină proinflamatorie la începutul tratamentului. Conținutul IL-2 la acești pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu toxocaroză (grupul 3  $p < 0,001$ ), pentru care răspunsul imun de tip Th1 nu este caracteristic. Pacienții din grupa 1 au avut un conținut semnificativ mai mare de IL-2 la internare decât pacienții din grupul 3 ( $p < 0,001$ ), dar semnificativ mai mic ( $p < 0,05$ ) decât pacienții din grupul 2. Prin urmare, dacă pacienții cu tuberculoză sunt caracterizați printr-un conținut ridicat de IL-2, un răspuns imun citokinic de tip Th1, atunci pacienții cu toxocaroză sunt caracterizați prin niveluri scăzute ale acestei citokine, iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sunt caracteristice nivelurile intermediare de IL-2 și răspuns imun de tip Th1.

Conținutul IL-5 la internare, la toate grupele de pacienți (tabelul 3) a fost semnificativ mai mare decât la pacienții sănătoși ( $p < 0,001$  pentru grupele 1 și 3), cu excepția pacienților din grupa 2, unde acesta a fost chiar mai mic decât norma. Cel mai mare conținut a fost observat la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, caracterizată printr-un răspuns imun de tip Th2 și un conținut ridicat de citokine la începutul tratamentului. Conținutul IL-5 la acești pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu toxocaroză (grupa 3  $p < 0,05$ ), pentru care răspunsul imun de tip Th2 este de asemenea caracteristic. De aceea, dacă pacienții cu tuberculoză

Tabelul 2

Caracteristica răspunsului imun Th1

Indicator	Sănătoși n -100	Bolnavi		
		(1) TP+TX n -53	(2) TP n -53	(3) TX n -53
IFN- $\gamma$ pg/ml	32,9 $\pm$ 1,35	63,1 $\pm$ 2,84□○	77,9 $\pm$ 4,67□●	38,2 $\pm$ 1,18□■
IL-2 pg/ml	3,9 $\pm$ 0,18	8,9 $\pm$ 0,72□○	13,1 $\pm$ 2,39□●	3,5 $\pm$ 0,27■

Veridicitatea statistică între grupe: ○ – între TP+TX și TX; ● – între TP+TX și TP; ■ – între TP și TX; □ – între sănătoși și bolnavi

Tabelul 3

## Caracteristica răspunsului imun Th2

Indicator	Sănătoşi n -100	Bolnavi		
		(1) TP+TX n -53	(2) TP n -53	(3) TX n -53
IL-5 pg/ml	3,8±0,23	20,8±2,29□○	4,8±0,49●	12,9±1,43□■
IL-10 pg/ml	4,6±0,71	7,8±0,50□○	3,8±0,26●	11,0±0,82□■

Veridicitatea statistică între grupe: ○ – între TP+TX și TX; ● – între TP+TX și TP; ■ – între TP și TX; □ – între sănătoși și bolnavi

pulmonară asociată cu toxocaroză sunt caracterizați printr-un conținut ridicat de IL-5, un răspuns imun citokinic de tip Th2, atunci pacienții cu toxocaroză sunt de asemenea caracterizați de niveluri ridicate ale acestei citokine iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară sunt caracteristice niveluri scăzute de IL-5, răspuns imun de tip Th2.

Conținutul IL-10 la internare, la toate grupurile de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții sănătoși ( $p < 0,001$  pentru grupul 1 și 3 pacienți), cu excepția pacienților din grupul 2, unde acesta a fost chiar sub normă. Cele mai mari nivele au fost observate la pacienții cu toxocaroză, caracterizate printr-un răspuns imun de tip Th2 și un conținut ridicat de citokine la începutul tratamentului. Conținutul de IL-10 la acești pacienți au fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (grupa 1  $p < 0,01$ ), pentru care tipul de răspuns imun de tip Th2 este de asemenea caracteristic. La pacienții din grupa 2, conținutul de IL-10 la internare a fost semnificativ mai mic decât la pacienții din grupul 3 ( $p < 0,001$ ) și la pacienții din grupa 2 ( $p < 0,05$ ). Astfel, dacă pentru pacienții cu toxocaroză este caracteristic un conținut ridicat de IL-10, un răspuns imun citokinic de tip Th2, apoi pentru pacienții cu tuberculoză sunt caracteristice nivelurile scăzute ale acestei citokine, iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sunt caracteristice niveluri intermediare de IL-10, răspunsul imun citokinic de tip Th2.

**Concluzie.** Pentru pacienții cu tuberculoză a fost caracteristic un conținut ridicat de citokine de răspuns imun de tip Th1 (IFN- $\gamma$  și IL-2), pentru pacienții cu toxocaroză a fost caracteristic printr-un conținut ridi-

cat de citokine de răspuns imun tip Th2 (IL-5 și IL-10), atunci pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză este caracteristic prezența unei astfel de tulburări de disfuncție în care se stimulează atât tipurile Th1 cât și Th2 ale răspunsului imun.

Tulburările de disfuncție la pacienții cu tuberculoză cu ambele tipuri de răspuns imun (Th1-Th2-) conduc la o deteriorare a stării clinice a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză - rata de detecție ridicată și dinamica întârziată a abacilării și închiderii cavităților de dezintegrare.

## Bibliografie

1. Turner J.D., Faulkner H., Kamgno O. et al. *Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection.* Infect. Dis. – 2003 – Vol. 188. – P. 1768-1775.
2. Parpieva N., Belotzerkovetz V., Davis N. et al. *Intestinal parasitoses in patients with pulmonary tuberculosis.* In: European Respir. J. – Abstracts/20<sup>th</sup> ERS annual congress, Barcelona, Spain, 18-22 septemder, 2010. – P. 3126.
3. Абдиев Т.А., Каримова М.Т., Умарова П.Х. и др. Ситуация по гель-минтно-протозойным болезням в Узбекистане. Вестник врачаю – 2007. - № 1.
4. Давис Н.А., Исламова Ж.И., Парпиева Н.Н., Белоцерковец В.Г., Осипова С.О. *Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких.* Туберкулез и болезни легких. 2012, № 2, с. 47-50.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010, 552 с.
6. Тодорико Л.Д., Еремчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. *Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями.* Актуальна інфектологія, 2014, 4(5), с. 55-58.

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В г. КИШИНЕВ И г. КУРСК.

ГИКАВЫЙ Виктор, д.м.н., профессор, ПОВЕТКИН Сергей, д.м.н., профессор,  
КЛЮЕВА Елена, к.м.н., доцент, ПОЛЬШАКОВА Ирина, к.м.н., профессор,  
БАЧИНСИКИ Николае, д.м.н., профессор, ПОДГУРСКИ Лилия, к.м.н., доцент,  
ЦУРКАН Лучия, к.м.н., доцент, КИААНУ Марин, ассистент

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Молдова  
Курский Государственный Медицинский Университет, Россия

### **Rezumat. Studiul farmacoepidemiologic al preparatelor utilizate în astmul bronșic în or. Chișinău și or. Kursk.**

*Introducere.* Astmul bronșic ocupă locul 5 după maladiile cardiovasculare, ictus, cancer și diabet. Numărul bolnavilor cu astm bronșic se dublează fiecare 15 ani.

*Materiale și metode.* În baza anchetării medicilor din clinicile or. Chișinău și or. Kursk s-a analizat incidența prescrierii grupelor și preparatelor pentru tratamentul patogenetic și simptomatic al bolnavilor cu astm bronșic.

*Rezultate.* Studiul farmacoepidemiologic a demonstrat că pentru tratamentul astmului bronșic s-au prescris preparatele bronhodilatatoare și antiinflamatoare/antialergice în conformitate cu recomandările naționale și internaționale. Cel mai frecvent au fost indicați glucocorticoizii inhalatori (18-18,3%), ce corespunde recomandărilor GINA 2019. În cazul exacerbărilor maladiei se administrau beta-2-adrenomimeticele de durată scurtă (salbutamolul sau fenoterolul – 16,5-18%). În tratamentul formelor stabile ale astmului bronșic prioritar se utilizau beta-2-adrenomimeticele de durată lungă (13,4-15%) și asocierea lor cu glucocorticoizii inhalatori (13,1-16,3%), iar ca alternativă preparatele antileucotriene (6,4-8,2%). M-colinoblocantele cu durată scurtă și lungă, asocierea lor cu beta-2-adrenomimeticele de durată lungă erau prescrise în 4-6% cazuri. Aceste medicamente erau prescrise sub formă de preparate originale sau generice, în funcție de disponibilul pe piața farmaceutică.

*Concluzii.* Medicii din ambele orașe au prescris practic tot arsenalul de grupe și preparate, reieșind din stratificarea pacienților după categorii, particularitățile fenotipului astmului bronșic, accesibilității medicamentelor și complianței la tratament.

**Cuvinte-cheie:** astm bronșic, bronhodilatatoare, glucocorticoizi inhalatori, beta-2-adrenomimetice, M-colinoblocante, preparatele antinicotinice.

### **Summary. The pharmacoepidemiological study of drugs used in bronchial asthma in Chisinau and Kursk.**

*Introduction.* Bronchial asthma occupies the 5 position after cardiovascular diseases, stroke, cancer and diabetes. The number of patients with bronchial asthma doubles every 15 years.

*Materials and methods.* Based on the investigation of the doctors from the Chisinau and Ch. Kursk it was analyzed the incidence of prescribing groups and preparations for the pathogenetic and symptomatic treatment of patients with bronchial asthma.

*Results.* The pharmacoepidemiological study has demonstrated that bronchodilator and anti-inflammatory/anti-allergic preparations were prescribed for the treatment of bronchial asthma in accordance with national and international recommendations. Inhaled glucocorticoids (18.-18.3%) were most commonly indicated, which corresponds to the recommendations of GINA 2019. Short-term beta-2-adrenomimetics (salbutamol or fenoterol - 16.5-18%) were administered in case of disease exacerbations. Long-term beta-2-adrenomimetics (13.4-15%) and their association with inhaled glucocorticoids (13.1-16.3%) were used as first choice in the treatment of stable forms of bronchial asthma, and as an alternative treatment - the antileukotrienic preparations (6, 4 to 8.2%). Short-term and long-acting M-cholinoblocks, their association with long-term beta-2-adrenomimetics were prescribed in 4-6% cases. These drugs were prescribed in the form of original or generic preparations, depending on the availability on the pharmaceutical market.

*Conclusions.* Doctors in both cities have practically prescribed the entire arsenal of groups and preparations, stemming from the stratification of patients by categories, the peculiarities of the asthma phenotype, the accessibility of medicines and compliance to treatment.

**Key-words:** bronchial asthma, inhaled glucocorticoids, beta-2-adrenomimetics, M-cholinoblocks, antileukotrienic preparations.

### **Резюме.**

*Введение.* Бронхиальная астма занимает 5-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, рака и диабета. Число больных бронхиальной астмой удваивается каждые 15 лет.

*Материалы и методы.* Проводилось анкетирование врачей лечебных учреждений г. Кишинев и г. Курск с целью анализа частоты назначения групп и препаратов, применяемых для патогенетической и симптоматической терапии больных бронхиальной астмы.

*Результаты.* Фармакоэпидемиологическое исследование показало, что бронходилататоры и противовоспалительные/противоаллергические препараты для лечения бронхиальной астмы назначались в соответствии с национальными и международными рекомендациями. Наиболее часто отмечались ингаляционные глюкокортикоиды (18-18,3%), что соответствует рекомендациям GINA 2019. Бета-2-адреномиметики (сальбутамол или фенотерол - 16,5-18%) короткого действия назначались при обострениях заболевания. Для лечения стабильных форм бронхиальной астмы использовались бета-2-адреномиметики длительного действия (13,4-15%) и их сочетание с ингаляционными глюкокортикоидами (13,1-16,3%) а в качестве альтернативы антилейкотриеновые препараты (6, от 4 до 8,2%). М-холиноблокаторы короткого и длительного действия, их сочетание с бета-2-адреномиметиками длительного действия назначались в 4-6% случаев. Эти средства выписывались в форме оригинальных препаратов или генериков в зависимости от наличия на фармацевтическом рынке.

*Выводы.* Врачи обоих городов использовали для лечения больных бронхиальной астмой практически весь арсенал групп и препаратов, исходя из стратификации пациентов по категориям, особенностей фенотипов бронхиальной астмой, доступности препаратов и приверженности к лечению.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикоиды, бета-2-адреномиметики, М-холиноблокаторы, антилейкотриеновые препараты.

**Введение.** По частоте заболеваний бронхиальная астма (БА) занимает 5-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, рака и диабета. Согласно разным эпидемиологическим исследованиям число больных БА в мире варьирует от 235 до 339 млн, из которых 14% составляют дети. Отмечалось, что число больных БА удваивается каждые 15 лет. При опросе около 50-60% пациентов отмечали недостаточный контроль БА, что выражалось в более частых обострениях и необходимости госпитализации, а последние резко увеличивают затраты на лечение и оцениваемые годы инвалидности [1, 2].

В Российской Федерации по данным недавнего эпидемиологического исследования распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть больных (20-30%) определенного фенотипа БА, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех поступлений, причем 20-30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% больных – в отделения реанимации и интенсивной терапии [11].

В Республике Молдова по данным специалистов Министерства Здравоохранения и

Социальной Защиты насчитываются около 160 000 больных БА (22,8 на 10 000) или почти 4% населения [7].

Вопросы контроля и лечения БА находятся под постоянным наблюдением Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). В апреле 2019 года Глобальная инициатива по астме (GINA) опубликовала новые рекомендации, основанные на всестороннем обзоре данных о неблагоприятных результатах лечения только адреномиметиками короткого действия (КДАМ), а также их влияния на обострения и смертность от любой формы БА и решила, что в настоящее время имеются достаточно доказательства, чтобы рекомендовать взрослым и подросткам использовать не только КДАМ. Больные должны получать либо симптоматическое (при легкой форме астмы), либо ежедневное лечение, содержащее ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК), чтобы снизить риск серьезных обострений. Варианты лечения для достижения положительных целей представлены в отчете о стратегии GINA 2019 [4, 8].

**Цель исследования:** анализ структуры выписываемых препаратов для лечения бронхиальной астмы врачами г. Кишинев (Республика Молдова) и г. Курск (Российская Федерация).

**Материалы и методы.** Проводилось одномоментное описательное исследование в период с февраля по сентябрь 2018 года, в ходе которого было осуществлено анкетирование врачей лечебных учреждений г. Кишинев и г. Курск с целью анализа частоты назначения групп и препаратов,

применяемых для патогенетической и симптоматической терапии больных БА. Разработанная анкета по исследованию фармакоэпидемиологических аспектов использования указанных классов препаратов, состояла из общей (специальность – пульмонолог или терапевт, место работы – поликлиника или стационар, стаж работы) и специальной части (частота назначения основных групп (БАМ, М-ХБ (М-холиноблокаторы), ИГК, СГК (системные глюкокортикоиды), МКС (метилксантины), АЛП (антилейкотриеновые препараты), АИЕ (антагонисты иммуноглобулина Е) и их представителей).

В анкетировании приняли участие 136 врачей – 65 в г. Курск (47,8%) и 71 в г. Кишинев (52,2%), из них 15 пульмонологов (11,3%) и 121 терапевт (88,7%). По стажу работы врачи распределились следующим образом: г. Курск – до 10 лет - 31 (47,7%), от 10 до 20 лет - 13 (20%), от 20 до 30 лет - 9 (13,8%) и от 30 до 40 лет – 12 (18,5%); г. Кишинев - до 10 лет - 29 (40,8%), от 10 до 20 лет - 27 (38%), от 20 до 30 лет - 9 (12,7%) и от 30 до 40 лет – 6 (8,5%). В исследовании участвовали 33 врача стационаров (24,2%) и 103 из поликлиник (75,8%), но если в г. Курск преобладали врачи поликлиник – 62 (95,4%), то в г. Кишинев врачи поликлиник составили 41 (57,8%), а стационаров 30 (42,2%). В специальной части анкеты врачи отмечали частоту назначения таких групп как бета-адреномиметики короткого (КДАМ) и длительного действия (ДДАМ), М-холиноблокаторы короткого (КДХБ) и длительного действия (ДДХБ), ИГК и СГК, МКС, АЛП и АИЕ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [10, 12]. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия  $\chi^2$ , последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы 2x2 значения признака менее 5, использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и ОУ Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Республика Молдова.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ статуса врачей, участвовавших в анкетировании, показал, что в обоих городах преобладали терапевты – 95,4% (62 чел.) в г. Курск и 83,4% (59 чел.) в г. Кишинев, а пульмонологи составляли соответ-

ственно 4,6% (3) и 16,9% (12) ( $p < 0,05$ ). По стажу работы наибольшее число врачей было до 10 лет, 31 чел. (47,7%) в г. Курск и 29 чел. (40,8%) в г. Кишинев. Доктора со стажем работы от 10 до 20 лет (27 чел., 38%) преобладали в г. Кишинев, а в Курске – специалисты со стажем от 30 до 40 лет (12 чел., 18,5%), ( $p < 0,05$ ). Представительство врачей, имеющих стаж работы от 20 до 30 лет было сопоставимым (12,7% и 13,8% соответственно). По месту работы в г. Кишинев распределение было почти равномерным – 30 чел. (42,2%) в стационарах и 41 чел. (57,8%) в поликлиниках, тогда как в г. Курск преобладали врачи поликлиник – 62 чел. (95,4%) и только 3 чел. (4,6%) из стационаров ( $p < 0,001$ ). Анализ выписываемых препаратов - оригиналы или генерики - показал, что 30 врачей г. Курска (46,2%) назначали оригинальные препараты, а 35 чел. (53,8%) - генерики. Врачи г. Кишинев чаще выписывали генерические препараты - 59 чел. (83,1%) и реже оригинальные средства – 12 чел. (16,9%), ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ структуры врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, показал сопоставимость выписываемых групп за исключением достоверно более частого использования МКС ( $p < 0,05$ ) - докторами г. Кишинев (таблица 1).

Таблица 1

**Структура (%) назначения различных классов препаратов, применяемых при БА, врачами г. Курск и г. Кишинев**

Группа препаратов	г. Курск	г. Кишинев	p
КДАМ	18,0	16,5	нд
ДДАМ	15,0	13,4	нд
КДХБ	6,4	5,7	нд
ДДХБ	5,5	5,7	нд
ИГК	18	18,3	нд
СГК	3,6	4,6	нд
ДДАМ+ДДХБ	3,9	3,7	нд
ДДАМ+ИГК	16,3	13,1	нд
МКС	5,0	10,0	*
АЛП	6,4	8,2	нд
АИЕ	1,9	0,8	нд

**Примечание.** Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ . нд - не достоверно

Более углубленный анализ по отдельным представителям исследуемых групп препаратов показал, что больным с БА сальбутамол и фенотерол курские врачи назначали в равной степени, тогда как кишиневские доктора отдавали предпочтение сальбутамолу (67,2%,  $p < 0,05$ ), а фенотерол применяли реже (21,9%,  $p < 0,01$ ). Препараты из группы ДДАМ врачами обоих городов назначались почти с равной ( $p > 0,05$ ) частотой (табл.2).

Единственным представителем группы КДХБ, назначаемый докторами Кишинев и Курска, был ипратропий. Врачи обоих городов практически с одинаковой частотой ( $p>0,05$ ) назначали различные ДДХБ: аклидиний, гликопироний, тиотропий, умеклидиний (табл.2). Структура назначения ингаляционных глюкокортикоидов достоверно не различалась ( $p>0,05$ ) в исследуемых регионах. Необходимо отметить, что в обоих городах доктора выписывали весь спектр ИГК, за исключением флунизолида врачами г. Курск. Кишиневские врачи несколько чаще назначали беклометазон (29,6%, против 27,7%), мометазон (11,3%, против

9,2%), флутиказон (28,3%, против 27,7%), тогда как курские доктора - будесонид (30,8%, против 22,5%). Из СГК врачи г. Курск назначали только преднизолон, тогда как г. Кишинев в 4 случаях и дексаметазон (табл.2).

Анализ назначений комбинированных препаратов показал, что доктора обоих городов выписывали представители группы ДДАМ+ДДХБ в сопоставимом ( $p>0,05$ ) отношении. Препараты содержащие ДДАМ и ИГК врачи г. Курск и г. Кишинев использовали примерно с равной ( $p>0,05$ ) частотой, хотя Курские врачи чаще выписывали будесонид+формотерол - 35,6%, тогда как

Таблица 2

## Структура (%) назначения различных препаратов, применяемых при БА, врачами г. Курск и г. Кишинев

Группа препаратов	Международное непатентное название препаратов	г. Курск	г. Кишинев	p
		%	%	
КДАМ	Салбутамол	47,7	67,2	*
	Фенотерол	46,2	21,9	**
	Тербуталин	6,1	10,9	нд
ДДАМ	Салметерол	38,9	44,2	нд
	Формотерол	40,7	30,8	нд
	Вилантерол	7,4	3,8	нд
	Индакатерол	5,6	13,5	нд
	Олодатерол	7,4	7,7	нд
КДХБ	Ипратропий	100	100	нд
ДДХБ	Аклидиний	20	18,2	нд
	Гликопироний	15	18,2	нд
	Тиотропий	60	50	нд
	Умеклидиний	5	13,6	нд
	Беклометазон	27,7	29,6	нд
ИГК	Будесонид	30,8	22,5	нд
	Мометазон	9,2	11,3	нд
	Флутиказон	27,7	28,3	нд
	Циклесонид	4,6	7	нд
	Флунизолид	0	1,4	нд
	Преднизолон	100	83,3	нд
СГК	Другие (дексаметазон)	0	16,7	нд
	Гликопироний+индакатерол	34,8	35,7	нд
ДДАМ+ДДХБ	Тиотропий+олодатерол	52,2	50,0	нд
	Умеклидиний+вилантерол	13,0	14,3	нд
	Беклометазон+формотерол	27,1	31,4	нд
ДДАМ+ИГК	Будесонид+формотерол	35,6	17,6	нд
	Флутиказон+салметерол	28,8	41,2	нд
	Флутиказон+вилантерол	8,5	9,8	нд
	Теофиллин	100	89,7	нд
МКС	Аминофиллин	0	10,3	нд
	Зафирлукаст	39,1	37,5	нд
АЛП	Монтелукаст	60,9	59,4	нд
	Зилеутон	0	3,1	нд
	Омализумаб	100	100	нд

Примечание. Достоверность различий: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ . нд - недостоверно



кишиневские доктора – флутиказон+салметерол – 41,2% (табл.2).

Доля МКС во врачебных назначениях докторов обоих городов была незначительной. Врачи г. Курск выписывали только теofilлин, а доктора г. Кишинев - теofilлин и аминофиллин. Не выявлено существенных различий в назначении АЛП (зафирлукаст и монтелукаст), тогда как курские врачи чаще использовали АИЕ - омализумаб (табл.2).

Исходя из выше изложенного можно отметить, что врачи обоих городов назначали больным БА доступные препараты, руководствуясь современными рекомендациями и обзорами рандомизированных клинических исследований.

В основу выбора врачи ставят эффективность и безопасность противоастматических средств, форму БА и ее тяжесть, индивидуальные особенности больного, патогенетический подход и влияние назначенного лечения на симптомы болезни, качество жизни и прогноз [1, 2, 5, 6, 8, 13]. Следует отметить, что практические врачи располагают достаточно широким кругом научной литературы, который позволяет аргументированно назначать соответствующие группы препаратов или их комбинации. В этом отношении имеются данные об эффективности и безопасности ИГК [4, 6], ДДАМ [2, 4, 6,], ДДХБ [1, 5, 6], ИГК+ДДАМ [4, 8], МКС [9], АЛП и АИЕ [2, 3].

Согласно GINA 2019, в целях безопасности, не рекомендуют использование КДАМ для планового лечения БА. Больные должны получать либо лечение обусловленное симптомами (при легкой форме), либо ежедневно ИГК. Данные рекомендации основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, которые продемонстрировали, что при легкой форме БА ИГК снижали количество обострений (на 50%), улучшали контроль симптомов и улучшали качество жизни. Многочисленные исследования показали, что регулярное использование только КДАМ, даже краткосрочное применение их, ответственно за снижение эффективности и развитие побочных эффектов (повышенную гиперреактивность дыхательных путей, бронхоспазм и аллергические реакции, повышение эозинофильного воспаления, высвобождение медиаторов из тучных клеток), что увеличивало количество обострений заболевания, госпитализаций, а также смертность от БА. Проведенный в Великобритании обзор исследований смертности от БА показал, что 9% случаев

приходилось на пациентов, получавших только КДАМ, и 39% были связаны с избыточным их назначением [4, 8].

#### **Выводы:**

- врачи обоих городов использовали для лечения больных БА практически весь арсенал групп и препаратов, исходя из стратификации пациентов по категориям, особенностей фенотипов БА, доступности препаратов и приверженности к лечению;

- достаточно частое назначение КДАМ, по-видимому, обусловлено использованием по необходимости при легкой форме БА или для купирования приступов при обострений, а также за счет предпочтения больных в зависимости от удобств применения и доступности препаратов;

- увеличение доли назначения ИГК и их сочетания с ДДАМ обусловлено стремлением врачей к совершенствованию лечения больных БА на основе рекомендации GINA;

- расширение спектра выписываемых противоастматических средств обусловлено ростом числа препаратов зарегистрированных в странах, а также стремлением врачей к практическому применению принципов персонализированной медицины;

- некоторые ограничения к более широкому использованию ряда групп и препаратов (ИГК, ИГК+ДДАМ, ИГК+ДДХБ, АЛП, АИЕ), по-видимому, обусловлено способностью финансового обеспечения систем здравоохранения, регистрацией лекарств и необходимостью врачей учитывать приверженность больного к проводимому лечению.

#### **Литература**

1. Aalbers R, Park HS. *Positioning of Long-Acting Muscarinic Antagonists in the Management of Asthma*. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Sep;9(5):386-393.
2. Buhl R., Hamelmann E. *Future perspectives of anticholinergics for the treatment of asthma in adults and children*. Ther Clin Risk Manag. 2019 Mar 14;15:473-485.
3. Eger KA, Bel EH. *The emergence of new biologics for severe asthma*. Curr Opin Pharmacol. 2019 Jun 21;46:108-115.
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma management and Prevention*, 2019. www.ginasthma.org.
5. Goldstein S. *Clinical efficacy and safety of anticholinergic therapies in pediatric patients*. Ther Clin Risk Manag. 2019 Mar 14;15:437-449.
6. Maglione M., Poeta M., Santamaria F. *New Drugs for Pediatric Asthma*. Front Pediatr. 2019 Jan 16;6:432.

7. Protocol clinic național. *Astmul bronșic la adult*. 2013. 55 p.
8. Reddel H.K. et al. *GINA 2019: a fundamental change in asthma management*. European Respiratory Journal 2019 53: 1901046;
9. Zuo H et al. *Phosphodiesterases as therapeutic targets for respiratory diseases*. Pharmacol Ther. 2019 May;197:225-242.
10. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.; Филинь. 1998; 608с
11. *Бронхиальная астма*. Клинические рекомендации. 2019, 96с. [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf)
- 12.. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.; Практика. 1999; 429с.
- 13.. Синопальников А.И. *Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных БА: проблема выбора*. Медицинский совет. 2018; 15, 96-100.

## НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

**Шафа ВЕЛИЕВА**

Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Легочных Заболеваний

### **Резюме.**

Результаты наших исследований показали, что по мере нарастания ФК увеличивался процент дизритмогенеза: I ФК- 85,7%, II ФК- 90,0%, III ФК – 100,0%. При I ФК встречались лишь редкие монотопные суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы с преобладанием первых. У больных со II ФК отмечалось увеличение количества СЭ и появление частых монотопных ЖЭ высоких градаций, но доминировали прогностически благоприятные аритмии. При III ФК мы регистрировали примерно одинаковый процент появления СЭ и ЖЭ выявляли с одинаковой частотой ЖЭ высоких и низких градаций. От I к III ФК нарастало число больных с сочетанием различных аритмий и блокад.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, нарушения ритма сердца, холтеровское мониторирование, мерцательная аритмия

### **Summary. Rhythm disorders and cardiac dysfunction in patients with chronic destructive lung tuberculosis according to clinical functional classis.**

Thus, the results of our research have allowed to come to the conclusion that the growth of FC (functional class) increased the percentage of dysrhythmogenesis: I FC-85,7%, II FC-94%, III FC-100%. In the I FC only rarely founded the monotop supraventricular and ventricular extrasystoles with a predominance of the first. In the patients with II FC was increased the number of supraventricular extrasystoles and frequant appearance high grade of monotop ventricular extrasystoles (VE) but, dominated prognostically the favorable arrhythmias. In the III FC revealed VE with the same frequency of high and low grades. Also increases the frequency of supraventricular tachycardia. We often registered intraventricular monofascular blockades that may have been associated an increase the hypoxia and metabolic disorders. From the I to the III FC grew the number of patients with a combination a variety of arrhythmias and blockades.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis, heart rhythm disturbances, holter monitoring, atrial fibrillation

Нарушения ритма и проводимости сердца у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких являются актуальной проблемой современной медицины в связи с высоким риском смерти этой категории больных от внелегочных причин. Литературные данные относительно частоты дизритмогенеза и топики аритмий у боль-

ных туберкулезом легких противоречивы и устаревшие. Изучение этого вопроса легло в основу нашего исследования.

**Материалы и методы.** Для определения частоты нарушений ритма и проводимости сердца у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от клинико-функ-

ционального класса мы провели 24 часовое холтеровское мониторирование ЭКГ у 80 больных, находящихся на лечении в городском противотуберкулезном диспансере №4. Критериями отнесения пациентов к определенному КФК явились: наличие дыхательной недостаточности различной степени, изменение показателей спирографии и эхокардиографии, наличие легочной гипертензии. I ФК удалось выявить у 14 больных, у которых преобладали симптомы заболевания легких при отсутствии дисфункции сердечной деятельности. II ФК регистрировался у 30 пациентов и характеризовался симптомами туберкулезного поражения легких и нарушением функции внешнего дыхания. III ФК отмечался у 36 пациентов, у которых появились признаки гипертрофии или дилатации правого желудочка.

**Результаты и обсуждения.** Сравнительная оценка значимости различий показателей ФВД и центральной гемодинамики у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от ФК представлены в таблицах №1 и 2.

Как видно из таблицы, с утяжелением клинико-функционального класса больных хроническим деструктивным туберкулезом легких нами отмечалась тенденция к снижению показателей ФВД вплоть до выраженных расстройств. Нами наблюдалось достоверно значимое уменьшение величин ЖЕЛ и ФЖЕЛ от I к III ФК (I ФК -  $96,4 \pm 0,5\%$ , II ФК -  $66,9 \pm 1,4\%$ , III ФК -  $59,7 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,001$ , I ФК -  $92,4 \pm 0,8$ , II ФК -  $66,9 \pm 1,3\%$ , III ФК -  $48,4 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). Также нами регистрировалось достоверное снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> от I к III ФК ( $90,7 \pm 1,0\%$ ,  $56,8 \pm 1,2\%$ ,  $45,2 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, имело место

статистически значимое уменьшение индекса Тиффно, за исключением от I к II ФК ( $73,9 \pm 1,9\%$ ,  $66,8 \pm 2,4\%$ ,  $52,7 \pm 2,0\%$ ,  $p < 0,001$ ). Из таблицы видно, что отмечалось существенное нарастание бронхиальной обструкции от I к III ФК, достоверность различий была статистически значимой ( $80,1 \pm 1,8\%$ ,  $46,7 \pm 1,4\%$ ,  $39,6 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,001$ ,  $88,5 \pm 1,5\%$ ,  $42,5 \pm 1,5\%$ ,  $25,9 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,001$ ,  $106,1 \pm 1,8\%$ ,  $38,4 \pm 2,1\%$ ,  $23,3 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). Эхокардиографическое исследование у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от ФК отражено в таблице №2.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов I и II ФК передне-задний размер ПЖ соответствовал норме, хотя при II ФК находился ближе к ее верхней границе (ПЗР ПЖ =  $24,78 \pm 0,51$  мм). Толщина передней стенки ПЖ в этих группах также была в пределах нормы, но при II ФК ее значение колебалось в пределах верхней границы. Именно эти два критерия и являлись ведущими для отнесения больных к определенному ФК. Гипертрофия и дилатация ПЖ существенно нарастала к III ФК. ТМЖП была в норме лишь при I ФК, от II к III ФК нарастала ее гипертрофия, различия значений этого показателя между классами были статистически значимыми ( $8,2 \pm 0,3\%$ ,  $11,5 \pm 0,3\%$ ,  $12,5 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). Показатели КДР ЛЖ в среднем соответствовали норме, наблюдалась тенденция нарастания показателя от I к III ФК ( $45,3 \pm 0,9\%$ ,  $50,5 \pm 1,0\%$ ,  $50,8 \pm 1,3\%$ ,  $p = 0,036$ ). КСР ЛЖ был выше нормы лишь при III ФК, но отмечалась общая тенденция увеличения КСР ЛЖ от I к III ФК, различия показателей достоверны между ФК ( $30,6 \pm 1,5\%$ ,  $32,3 \pm 0,8\%$ ,  $35,3 \pm 0,7\%$ ,  $p = 0,013$ ). Наряду с этим, отмечалось значимое уменьше-

Таблица 1.

Показатели ФВД у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от ФК

Показатели ФВД	I ФК (n=14)	II ФК (n=30)	III ФК (n=36)	P (Крусал-Уолис)
ЖЕЛ, %	$96,4 \pm 0,5$ (93 – 99)	$66,9 \pm 1,4$ (51 – 80)	$59,7 \pm 1,6$ (42 – 77)	< 0,001
ФЖЕЛ, %	$92,4 \pm 0,8$ (86 – 98)	$66,9 \pm 1,3$ (55 – 81)	$48,4 \pm 1,5$ (30 – 65)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , %	$90,7 \pm 1,0$ (84 – 97)	$56,8 \pm 1,2$ (45 – 69)	$45,2 \pm 1,6$ (31 – 68)	< 0,001
МОС 25,%	$80,1 \pm 1,8$ (70 – 91)	$46,7 \pm 1,4$ (33 – 58)	$39,6 \pm 1,4$ (25 – 59)	< 0,001
МОС 50,%	$88,5 \pm 1,5$ (78 – 95)	$42,5 \pm 1,5$ (31 – 58)	$25,9 \pm 1,4$ (15 – 45)	< 0,001
МОС 75,%	$106,1 \pm 1,8$ (91 – 118)	$38,4 \pm 2,1$ (23 – 66)	$23,3 \pm 1,5$ (11 – 46)	< 0,001
Инд.Тиффно,%	$73,9 \pm 1,9$ (62 – 88)	$66,8 \pm 2,4$ (41 – 89)	$52,7 \pm 2,0$ (35 – 82)	< 0,001

Таблица 2.

Эхокардиографическое исследование у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от ФК

Показатели ЭхоКГ	I ФК (n=14)	II ФК (n=30)	III ФК (n=36)	p I-II	p I-III	p II-III
ФВ, %	63,69±1,01	59,76±1,03	54,23±0,63	0,0125	0	0,0001
СДЛА, ммрт.ст.	14,37±0,80	29,43±1,03	31,63±2,19	0,0026	0,0001	0,0001
ПЖ ПЗР, мм	21,95±0,94	24,78±0,51	31,01±0,59	0,0129	0	0
Толщ.ст. ПЖ, мм	4,08±0,13	4,46±0,12	5,77±0,14	0,039	0	0
КСР ЛЖ, мм	30,06±1,40	32,38±0,77	36,1±0,84	0,0007	0	0,0075
КДР ЛЖ, мм	45,27±2,1	50,6±0,86	52,0±1,19	0,1549	0,0012	0,0024
ТМЖП, мм	8,17±0,43	10,45±0,32	11,69±0,31	0,0285	0,0113	0,6548

ние ФВ ЛЖ от I к III ФК. У пациентов III ФК значение этого показателя составило 52,9±0,9%. Отмечена высокая достоверность различия показателей между классами (63,9±1,0%, 59,0±0,5%, 52,9±0,9%, p<0,001). Мы не выявили высоких цифр СДЛА у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких среди разных ФК. Однако отмечалась достоверное нарастание этого показателя от I к III ФК (26,1±0,6%, 29,6±0,8%, 31,4±0,6%, p<0,001).

Таким образом, основными критериями отнесения больных хроническим деструктивным туберкулезом легких к определенному клинико-функциональному классу являлись: степень выраженности ДН, наличие признаков гипертрофии и дилатации ПЖ. От I к III ФК отмечалось снижение ОФВ<sub>1</sub> и нарастание бронхиальной обструкции, увеличение систолического давления в легочной артерии.

Результаты, полученные в ходе холтеровского мониторирования ЭКГ у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких в зависимости от ФК, представлены в таблице №3. Из этой таблицы видно, что у всех больных в результате суточного мониторирования были выявлены различные нарушения ритма и проводимости сердца и их сочетания. При I ФК нарушения ритма встречались у 10 (71,4±12,1%) больных. Они были представлены редкими монотопными суправентрикулярными экстрасистолами (СЭ) у 8 (51,7±13,2%) обследуемых и редкими монотопными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) - у 2 (14,3±9,4%) больных. У 1 (7,1±6,9%) больного мы выявили нарушение проводимости по типу внутрижелудочковой блокады. У больных этого ФК в 3 (21,4±11,0%) случаях были зарегистрированы сочетанные нарушения: в двух случаях это была комбинация редкой монотопной СЭ и ЖЭ,

а у одного больного (7,1±6,9%) блокада правой ножки пучка Гисса сочеталась с редкой монотопной СЭ. Нарушение ритма не были диагностированы лишь у трех (21,4±11,0%) больных.

При анализе нарушений ритма сердца у больных со II ФК более часто встречались СЭ (16 (53,3±9,1%)) по сравнению с ЖЭ (26 (86,7±6,2%)). Из суправентрикулярных нарушений ритма у 14 (46,7±9,1%) пациентов встречались редкие монотопные СЭ, а у 6 (20,0±7,3%) пациентов - частые монотопные СЭ с эпизодами аллоритмии по типу би- и тригеминии. Политопные СЭ отмечены у 4 (13,3±6,2%) обследованных. У 2 (13,3±6,2%) наблюдались групповые и парные СЭ. Пробежки монофокусной суправентрикулярной тахикардии имели место у 5 (16,7±6,8%) больных, но у всех она носила неустойчивый характер. Из желудочковых нарушений ритма у 16 (53,3±9,1%) регистрировалась ЖЭ I класса, у 4 (13,3±6,2%) больных наблюдалась частая монотопная ЖЭ с эпизодами аллоритмии. Политопные ЖЭ были диагностированы у 7 (23,3±7,7%) больных, а групповые и парные ЖЭ - лишь у 4 (13,3±6,2%). Короткий пароксизм мерцательной аритмии был зафиксирован только у одного больного (3,3±3,3%). Нарушения проводимости отмечены у 5 (16,7±6,8%) больных: у 1 больного (3,3±3,3%) это была переходящая атриовентрикулярная блокада I степени, у 4 (13,3±6,2%) - монофасцикулярные внутрижелудочковые блокады правой ножки пучка Гисса (ПНПГ). Сочетанные нарушения ритма отмечались у 18 (60,0±8,9%) обследованных. Из них у 7 (23,3±7,7%) пациентов это была комбинация редкой монотопной СЭ с ЖЭ I класса, а у 1 больного (3,3±3,3%) - политопная редкая ЖЭ с политопной редкой СЭ. Кроме того, были зафиксированы и другие варианты комбинации: редкая монотопная ЖЭ с политопной редкой СЭ; редкая монотопная

Таблица 3.

**Частота выявления нарушений ритма и проводимости сердца по результатам холтеровского мониторирования в зависимости от ФК**

Показатели ЕхоКQ	I ФК (n=14)	II ФК (n=30)	III ФК (n=36)	Тест ANOVA
Суправентрикулярные нарушения	8 57,1±13,2%	26 86,7±6,2%	23 63,9±8,0%	FTG=7,81 95% Dİ: 0,35 – 15,27 F=3,26 *
Суправентрикулярная тахикардия	– –	5 16,7±6,8%	7 19,4±6,6%	FTG=4,02 95% Dİ: 0 – 11,79 F=1,61
Желудочковые нарушения	2 14,3±9,4%	16 53,3±9,1%	20 55,6±8,3%	FTG=10,40 95% Dİ: 3,16 – 17,65 F=4,47 *
Нарушения проводимости	1 7,1±6,9%	5 16,7±6,8%	9 25,0±7,2%	FTG=2,89 95% Dİ: 0 – 10,75 F=1,15
Сочетанные нарушения	3 21,4±11,0%	18 60,0±8,9%	23 63,9±8,0%	FTG=10,85 95% Dİ: 3,63 – 18,06 F=4,68 *

FTG -фактор влияния мощности; Dİ – интервал достоверности; F – индекс Фишера; \* – действия препарата статистически достоверно

СЭ с редкой политопной ЖЭ; пароксизмы неустойчивой суправентрикулярной тахикардии на фоне частой монотопной СЭ и ЖЭ 1 класса; групповая и политопная СЭ с парной и групповой ЖЭ. У всех больных с III ФК отмечались разнообразные нарушения ритма и проводимости. Суправентрикулярные нарушения фиксировались у 23 (63,9±8,0%) пациентов. Желудочковые нарушения ритма были зафиксированы у 20 (55,6±8,3%) пациентов. Редкие монотопные СЭ были зарегистрированы в 7 (19,4±6,6%) случаев, а в 3 (8,3±4,6%) отмечалась частая монотопная СЭ с эпизодами аллоритмии. Чаще, чем при II ФК выявлялись политопные и групповые СЭ – у 13 (36,1±8,0%) больных. Эпизоды пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии были выявлены у 7 (19,4±6,6%). У одного больного (2,8±2,7%) наблюдалась постоянная форма фибрилляции предсердий (мерцательная аритмия). Кроме того, пароксизмы мерцательной аритмии были зафиксированы еще у 2 (5,6±3,8%) пациентов. Среди желудочковых нарушений ритма преобладали экстрасистолы высоких градаций: у 8 (22,2±6,9%) – политопная ЖЭ. У двух (5,6±3,8%) пациентов выявлены короткие пароксизмы желудочковой тахикардии, максимально из 10 комплексов. Нарушения проводимости отмечалось у 9 (25,0±7,2%) пациентов, в основном, это были монофасцикулярные внутрижелудочковые блокады, где в равной степени встречалась блокада ПНПГ и блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса. У двух больных (5,6±3,8%) была

выявлена бифасцикулярная внутрижелудочковая блокада. Сочетания различных видов аритмий и блокад были отмечены у 23 (63,9±8,0%) больных. Наиболее часто встречалась комбинация политопной СЭ с ЖЭ высоких градаций, групповой СЭ с политопной ЖЭ и внутрижелудочковой монофасцикулярной блокадой.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили прийти к заключению, что по мере нарастания КФК увеличивался процент дигитромогенеза: I ФК- 85,7%, II ФК- 90,0%, III ФК – 100,0%. При I ФК встречались лишь редкие монотопные суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы с преобладанием первых. У больных со II ФК отмечалось увеличение количества СЭ и появление частых монотопных ЖЭ высоких градаций, но доминировали прогностически благоприятные аритмии. При III ФК мы регистрировали примерно одинаковый процент появления СЭ и ЖЭ (69,4±7,7% и 55,6±8,3%) и выявляли с одинаковой частотой ЖЭ высоких и низких градаций. Увеличивалась частота суправентрикулярной тахикардии. Нами чаще (19,4±6,6%) регистрировались внутрижелудочковые монофасцикулярные блокады, что, возможно, было связано с нарастанием гипоксии и метаболических нарушений. От I к III ФК нарастало число больных с сочетанием различных аритмий и блокад (21,4±11,0%, 60,0±8,9%, 63,9±8,0%).

**Литература**

1. Баевский Р.М. и др. *Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рек.* Ижевск.- 2003.-55с.
2. Дитятков А.Е., Тихонов В.А., Радзевич А.Е., Григорьев Ю.Г. *Хроническое легочное сердце в клинике туберкулеза.* Кн. изд. – Медицина и жизнь. – 2001. – С.53.
3. Задионченко В.С., Гринева З.О. *Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких.* Пульмонология. – 2003. - № 2. – С. 88-92.
4. Зарубин Ф.Е. *Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода.* Вестник аритмологии. - № 10. – С. 25-29.
5. Матовский С.К., Перлей В.Е. *Сократительная способность миокарда правого желудочка при декомпенсации ХЛС.* Сов. медицина.- 1988.-№6.- С.6-8.
6. Bernardi L. et al. *Physical activity influence heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms.* Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 32. - №2. – P. 234-237.
7. Voccaro F., Cohen A. *Interplay of diabetes and coronary heart on cardiovascular mortality.* Heart 2004. 90 (12): 1371-1373.

## **ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ АРИТМИЙ И НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

**Зейнаб КУРБАНОВА**

Азербайджанский медицинский университет, кафедра Легочных заболеваний, Баку, Азербайджан

**Резюме**

Изучение роли различных патогенетических факторов в развитии аритмий и нарушений центральной гемодинамики у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом

Исследование механизмов развития кардиогемодинамических изменений, нарушение ритма и проводимости сердца у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом, а также усовершенствование методов ранней и дифференциальной диагностики этих изменений остается одной из самых актуальных проблем медицины. Основная цель исследования заключалась в разработке эффективных методов диагностики, ранней профилактики и лечения нарушений функционального состояния ритма сердца у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. Для решения поставленных задач производилось комплексное обследование 78 больных туберкулезом легких и сопутствующим сахарным диабетом (мужчин - 44, женщин - 34), которые составили основную группу исследования. В контрольную группу вошли 12 пациентов различными формами туберкулеза легких без сахарного диабета. Из общего числа больных основной группы инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) страдали 23 (29,5%) человека, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) – 55 (70,5%). Всем больным была проведена программа обследования, включающая в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные анализы, рентгенографию грудной клетки, определение ФВД, суточное ЭКГ мониторинг по Холтеру, Эхо КГ, определение СДЛА. У каждого обследуемого определялся комплекс эхокардиографических параметров: размеры правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ), конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО, соответственно), ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЖП и ТЗС ЛЖ, соответственно). Результаты нашего исследования показали, что у больных туберкулезом легких и ИЗСД в зависимости от длительности сахарного диабета отмечалось увеличение размеров правого желудочка, уменьшение размеров левого желудочка, конечного систолического размера и конечного систолического объема левого желудочка, фракции выброса. Сочетание ИНЗСД и туберкулеза легких ассоциируется с более выраженными процессами ремоделирования миокарда.

**Ключевые слова:** туберкулез легких и сахарный диабет, патофизиологические факторы, аритмия.

**Summary. Study of the role of various pathogenic factors in the development of arrhythmias and central hemodynamic disorders in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus**

The investigation of the most important factors and their combination, causing the disturbances of heart rhythm in

patients with pulmonary tuberculosis and diabetes, now attracts more and more attention. For this purpose, we extensively used the capabilities of multifactorial analysis, which allowed to evaluate the distribution of the pathological factors and their interaction with each other. The objects of the study were complex examination the data of 78 patients with pulmonary tuberculosis and diabetes (insulin-dependent diabetes-23, non-insulin-dependent diabetes-55). In the mathematical processing of the instrumental methods data we analyzed the results of echocardiography, indicators of respiratory function and the results of the Holter ECG monitoring. The multifactorial mathematical analysis has allowed to establish the most significant pathogenetic factors and their combinations, causing dysrhythmogenesis. In patients with pulmonary tuberculosis and diabetes with a combinations of right ventricular hypertrophy with a tendency to pulmonary hypertension and respiratory function parameters ventricular arrhythmias most commonly observed. The occurrence of supraventricular arrhythmia mainly influenced by pulmonary hypertension and left ventricular hypertrophy. The results of our study showed that in patients with pulmonary tuberculosis and IDDM, depending on the duration of diabetes mellitus, there was an increase in the size of the right ventricle, a decrease in the size of the left ventricle, the final systolic size and the final systolic volume of the left ventricle, the ejection fraction. The combination of NIDDM and pulmonary tuberculosis is associated with more pronounced myocardial remodeling processes.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis and diabetes, pathological factors, arrhythmia.

В последние годы течение туберкулеза на фоне сахарного диабета, в свою очередь, обусловило появление больших сложностей в терапии туберкулеза [5, 6]. В связи с этим в ближайшие годы как эффективность лечения туберкулеза, так и прогноз у таких больных будет определяться возможностью решения проблемы сочетанных сопутствующих заболеваний [1, 4]. Исследование механизмов развития кардиогемодинамических изменений, нарушение ритма и проводимости сердца у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом, а также усовершенствование методов ранней и дифференциальной диагностики этих изменений остается одной из самых актуальных проблем медицины [2, 3].

В настоящее время широко используются возможности многофакторного математического анализа, позволяющего оценить распределение патологических факторов и их взаимодействие.

Основная цель исследования заключалась в разработке эффективных методов диагностики, ранней профилактики и лечения нарушений функционального состояния ритма сердца у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач производилось комплексное обследование 78 больных туберкулезом легких и сопутствующим сахарным диабетом (мужчин - 44, женщин - 34), которые составили основную группу исследования. В контрольную группу вошли 12 пациентов различными формами туберкулеза легких без сахарного диабета. Из общего числа больных основной группы инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) страдали 23 (29,5%) человека, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) – 55 (70,5%). Всем больным была проведена программа обследования, включающая в себя сбор

жалоб, анамнеза заболевания, физикальное обследование осмотр, лабораторные анализы, рентгенографию грудной клетки, определение ФВД, суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, Эхо КГ, определение СДЛА. У каждого обследуемого определялся комплекс эхокардиографических параметров: размеры правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ), конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО, соответственно), ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЖП и ТЗС ЛЖ, соответственно).

Диагноз СД устанавливался на основании общепринятых методов: анамнеза заболевания, клинического обследования, исследования гликемического профиля, определения уровня гликированного гемоглобина.

**Результаты и их обсуждение.** У больных туберкулезом легких и ИЗСД, по сравнению с контрольной группой, нами было установлено достоверное увеличение размеров правого желудочка на 10,8% ( $p < 0,05$ ). У лиц туберкулезом легких и ИЗСД наблюдались более низкая фракция выброса на 19,6% ( $p < 0,001$ ) и СДЛА 20,4% ( $30,9 \pm 0,7$   $p < 0,001$  соответственно).

С целью изучения влияния длительности сахарного диабета на изменения эхокардиографических параметров больные туберкулезом легких и ИЗСД были разделены на 2 подгруппы: 1-я с длительностью болезни до 5 лет, 2-я со стажем 5 и более лет. Данное распределение пациентов обосновано частотой развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа, в среднем, через 3-5 лет от дебюта заболевания.

Таблица 1.

## Показатели Эхо-КГ у пациентов туберкулезом легких и ИЗСД.

Показатели	Контрольная группа (n=12)	Длительность болезни	
		До 5 лет (n=6)	5 и более (n=17)
ФВ, %- N:55-60%	63,1±1,7 (48-69)	53,2±2,6 (45-61) **	49,8±1,4 (42-59) ***
СДЛА, N:23-26mmHg	25,7±0,4 (23-28)	28,2±0,9 (26-32) **	31,9±0,7 (26-37) ***
ПЖ N:<50mm	4,65±0,08 (4,2-5,2)	5,28±0,15 (4,6-5,6)	5,21±0,15 (4,1-6,2)
КСР ЛЖ N:31-43mm	31,1±0,7 (26,2-34,5)	36,0±1,2 (33-40) **	34,5±1,0 (27-40) *
КДР ЛЖ, N:46-57mm	46,3±0,8 (42,2-49,8)	52,8±2,7 (42-58) **	49,8±1,3 (41-58) *
ТЗС ПЖ, N:<45 mm	29,2±1,3 (22-36)	32,8±2,0 (26-38)	32,1±0,9 (26-37) *
МЖП, N:7,5-11 mm	9,3±0,3 (7,8-10,6)	11,6±0,5 (9,6-13,2) ***	12,2±0,5 (9,6-16,8) ***

**Примечание:** н/д – недостоверно; значимость различия по сравнению с контролем: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$ ; значимость различия между группами с различной длительностью ИЗСД # -  $p<0,05$

Таким образом, у больных туберкулезом легких и ИЗСД нами было установлено увеличение размеров правого желудочка, конечного систолического размера и конечного диастолического размера левого желудочка, уменьшение фракции выброса в зависимости от длительности сахарного диабета.

Как видно из представленной таблицы, сочетание сахарного диабета и туберкулеза легких ассоциируется с более выраженными процессами ремоделирования миокарда. В этой же группе больных имело место достоверное увеличение КСР ЛЖ - 5,0% ( $32,7\pm0,5$   $p<0,05$  соответственно) что свидетельствовало о нарушении сократи-

Таблица 2.

## Сравнительная характеристика Эхо-КГ изменений у больных ИНЗСД и туберкулезом легких.

Показатели	Контрольная группа (n=12)	Течение болезни	
		Среднетяжелой течение (n=14)	Тяжелое течение (n=41)
ФВ, %- N:55-60%	63,1±1,7 (48-69)	52,7±1,5 (43-62) ***	51,9±1,0 (42-64) ***
СДЛА, N:23-26mmHg	25,7±0,4 (23-28)	25,9±0,6 (24-31)	27,7±0,3 (25-34) **
ПЖ N:<50mm	4,65±0,08 (4,2-5,2)	5,31±0,13 (4,5-6,2) ***	5,34±0,10 (4,1-6,3)
КСР ЛЖ N:31-43mm	31,1±0,7 (26,2-34,5)	32,4±0,9 (27-40)	32,7±0,6 (27-40)
КДР ЛЖ, N:46-57mm	46,3±0,8 (42,2-49,8)	49,8±1,7 (43-60)	49,7±1,0 (40-60)
ТЗС ПЖ, N:<45 mm	29,2±1,3 (22-36)	32,1±0,8 (27-39) *	32,1±0,6 (26-38) *
МЖП, N:7,5-11 mm	9,3±0,3 (7,8-10,6)	9,4±0,3 (7,9-10,9)	10,0±0,2 (7,6-14,2)

**Примечание:** н/д – недостоверно; значимость различия по сравнению с контролем: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$ ; значимость различия между группами с различной длительностью ИЗСД # -  $p<0,05$



Таблица 3.

## Средние показатели у пациентов с различными кластерами

Показатели	Анализ кластеров		Тест ANOVA	
	Кластер 1 (n=58)	Кластер 2 (n=20)	F	p
ЖЕЛ%N:>80	94,0	48,0	185,238	0,000
ФЖЕЛ %N:>80	78,0	50,0	5,599	0,021
ОФВ <sub>1</sub> N:>75	72,0	47,0	14,400	0,000
МОС <sub>25</sub> N:>80	57,0	48,0	3,434	0,068
МОС <sub>50</sub> N:>80	39,0	28,0	1,111	0,295
МОС <sub>75</sub> N:>80	47,0	38,0	,238	0,627
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, N:>70	67,0	43,0	24,647	0,000
ФВ, % N:55-60%	45,0	63,0	5,841	0,018
СДЛА N:23-26mmHg	25,0	27,0	6,608	0,012
ПЖ N:<50mm	4,4	4,8	,000	0,986
КСР ЛЖ N:31-43mm	28,0	29,0	1,728	0,193
КДР ЛЖ N:46-57mm	43,0	53,0	1,608	0,209
ТЗС ПЖ N:<45mm	36,0	27,0	,641	0,426
МЖП N:7,5-11mm	8,7	8,5	7,342	0,008

тельной способности миокарда. Наряду с этим, отмечалось достоверное увеличение размеров правого желудочка на 10,1% ( $32,1 \pm 0,5$   $p < 0,05$  соответственно).

Непараметрическая корреляция с определением коэффициента Спирмена выявила наиболее значимые взаимосвязи между патогенетическими факторами и их влиянием на развитие дизритмогенеза.

Установлено, что у пациентов с ИЗСД при увеличении переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) ( $r=0,078$ ;  $p=0,497$ ) нарастает частота ЖЭ. Выявлена отрицательная корреляция между ФЖЕЛ и КДР ЛЖ, КДР ЛЖ у пациентов с сочетанием туберкулеза легких и ИНЗСД ( $r=-0,05$ ;  $p=0,656$  и  $r=-0,110$ ;  $p=0,337$  соответственно).

Кластерный анализ позволил распределить пациентов на определенное число кластеров. Математически получено 2 кластера. Деление проводилось по наиболее значимым параметрам. В основе деления лежали следующие показатели: ТМЖП, ПЗР ПЖ, СДЛА, ФВ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>. Средние значения этих параметров, характерные для каждого кластера представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 явствует, что для пациентов I

кластера характерны нормальные значения всех показателей. У пациентов II кластера показатели ЭхоКГ значительно увеличены и значительно снижены показатели ФВД.

У пациентов II кластера отмечалось значительное увеличение ТМЖП (11,14 мм), ПЖ и его гипертрофия, снижение ФВ и показателей ФВД. В каждом кластере выявлен суммарный балл и структура дизритмогенеза. Отмечалось нарастание среднего балла от I ко II кластеру.

**Заключение.** Результаты нашего исследования показали, что у больных туберкулезом легких и ИЗСД в зависимости от длительности сахарного диабета отмечалось увеличение размеров правого желудочка, конечного систолического размера и конечного диастолического размера левого желудочка и уменьшение фракции выброса. Сочетание ИНЗСД и туберкулеза легких ассоциируется с более выраженными процессами ремоделирования миокарда.

Использование метода непараметрической корреляции и кластерного анализа позволило определить наиболее значимые факторы и их сочетания, вызывающие нарушения ритма сердца.

**Литература**

1. Дедов И.И. *Диабетическое сердце*. Сердце 2004; 1; 5-8.
2. Лукина Е.Ю., Петрухин И.С. *Диагностическая ценность спектрального анализа вариабельности ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете II типа*. Российский кардиологический журнал 2012; 3; 42-46.
3. Терещенко И.В. *Туберкулез легких у больных сахарным диабетом*. Клиническая медицина 2002; 12; 11-18.
4. Axelsen L.N., Calloe K., Braunstein T.H., Riemann M., Hofgaard J.P., Liang B., Jensen C.F., Olsen K.B., Bartels E.D., Baandrup U., Jespersen T., Nielsen L.B., HolsteinRathlou N.H., Nielsen M.S. *Diet-induced pre-diabetes slows cardiac conductance and promotes arrhythmogenesis*. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14:87.
5. Kumar NP, Moideen K, Sivakumar S, Menon PA, Viswanathan V, Kornfeld H, Babu S. *Tuberculosis-diabetes co-morbidity is characterized by heightened systemic levels of circulating angiogenic factors*. J Infect. 2016 S01634453(16)30246-8.
6. Tse G., Lai E.T., Tse V., Yeo J.M. *Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus*. J Diabetes Res. 2016;2848759.

## PREVALENȚA HIPERTENSIUNII PULMONARE ÎN PERIOADA POSTREVASCULARIZARE CORONARIANĂ PRECOCE LA PACIENȚII CU BY-PASS AORTO-CORONARIAN ȘI ANGIOPLASTIE PRIMARĂ

**Eleonora VATAMAN**, dr. hab. în șt. med., profesor universitar,  
**Janna CAZACU, Dorin LÎȘÎI**, dr. în șt. med., conferențiar, **Silvia APRODU**

IMSP Institutul de Cardiologie  
Departamentul Insuficiență Cardiacă Cronică  
e-mail: [vataman.eb@gmail.com](mailto:vataman.eb@gmail.com)

**Rezumat.**

În acest studiu am cercetat evoluția naturală a hipertensiunii pulmonare (HTP), evaluată prin determinarea ecocardiografică a presiunii sistolice în artera pulmonară, la pacienții în perioada precoce post-revascularizare miocardică prin by-pass aorto-coronarian sau angioplastie percutană primară. Grupul total include 141 pacienți consecutivi, spitalizați în secția de reabilitare cardiacă, care au fost divizați în trei grupuri în funcție de probabilitatea ecografică a HTP: grupul 1 - probabilitate mică de HTP, presiunea sistolică în artera pulmonară (PsAP) <36mmHg) include 82 pacienți (58,15%), grupul 2 - probabilitate medie de HTP, PsAP=36-50mmHg cuprinde 48 de pacienți (34,04%) și grupul 3 - probabilitate înaltă de HTP, PsAP>50mmHg, include 11 pacienți (7,81%). Am găsit o prevalență sporită a HTP în perioada precoce post-revascularizare, în special în grupul de pacienți cărora li s-a efectuat angioplastie primară. Pacienții cu presiunea sistolică în artera pulmonară elevată au, mai frecvent, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă. Nu am găsit o corelare între comorbiditățile pacienților și probabilitatea mai mare de hipertensiune pulmonară în perioada imediat următoare revascularizării miocardului.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune pulmonară, revascularizare miocardică

**Summary. Prevalence of pulmonary hypertension in the early post revascularization period after coronary artery by-pass grafting or primary percutaneous angioplasty.**

In this study, we investigated the natural evolution of pulmonary hypertension (PH), assessed by echocardiographic determination of systolic pressure in the pulmonary artery, in patients in early period after myocardial revascularization by coronary artery by-pass grafting or primary percutaneous angioplasty. The group includes 141 consecutive patients hospitalized in the cardiac rehabilitation department, divided into three groups according to the echocardiographic probability of pulmonary hypertension: group 1 - with low probability of PH, pulmonary artery systolic pressure (PAsP) <36mmHg includes 82 patients (58.15%), group 2 - with intermediate probability of PH, PAsP = 36-50mmHg comprises 48 patients (34.04%) and group 3 - with high probability of PH, PAsP > 50mmHg includes 11 patients (7.81%). We founded an increased prevalence of PH in the early post-revascularization period, especially in the group of patients who had primary angioplasty. Patients with elevated systolic pressure in the pulmonary artery had more frequently heart failure with reduced ejection fraction. We did not found a correlation between patient's co-morbidities and the higher probability of pulmonary hypertension in the immediately following myocardial revascularization period.

**Key words:** pulmonary hypertension, coronary revascularization

### **Резюме. Распространенность легочной гипертонии в раннем периоде после реваскуляризации миокарда у пациентов с аорто-коронарным шунтированием и первичной ангиопластикой**

В этом исследовании мы изучили естественную эволюцию легочной гипертонии (ЛГ), определённую с помощью эхокардиографического измерения систолического давления в легочной артерии (СДЛА), на раннем этапе после реваскуляризации миокарда у больных после аорто-коронарного шунтирования или первичной коронарной ангиопластики. Общая группа состояла из 141 пациента, находящихся на этапе стационарной реабилитации, которые были разделены на три группы в зависимости от эхокардиографической вероятности легочной гипертонии: первая группа - с низкой вероятностью ЛГ, СДЛА <36 мм рт. ст. включила 82 пациента (58,15%), вторая группа - со средней вероятностью ЛГ, СДЛА = 36-50 мм рт. ст. включила 48 пациентов (34,04%) и третья группа - с высокой вероятностью ЛГ, СДЛА > 50 мм рт. ст. Мы обнаружили большую распространенность легочной гипертонии в раннем пост-реваскуляризационном периоде, особенно в группе пациентов, перенесших первичную ангиопластику. Пациенты с повышенным систолическим давлением в легочной артерии чаще страдают сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Мы не обнаружили корреляции между сопутствующей патологией пациентов и более высокой вероятностью легочной гипертонии на раннем этапе после реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова:** легочная гипертония, реваскуляризация миокарда.

### **Introducere**

Standardul de aur în diagnosticul hipertensiunii pulmonare (HTP) este determinarea unei valori a presiunii medii în artera pulmonară  $\geq 25$  mm Hg în rezultatul cateterismului cardiac drept (1). Totuși, cateterizarea inimii drepte rămâne o procedură invazivă cu anumite riscuri asociate, ceea ce limitează semnificativ utilitatea acesteia în detectarea și monitorizarea de rutină a hipertensiunii pulmonare (2, 3). Astfel, sunt acceptate metode alternative pentru evaluarea de rutină a hipertensiunii pulmonare, precum determinarea ecografică a presiunii sistolice în artera pulmonară (PsAP) prin calcularea gradientului transtricuspidian în baza jetului de regurgitare al valvei tricuspide (3).

Pacienții eligibili pentru by-pass aorto-coronarian sunt, preponderent, cu insuficiență cardiacă compensată și cu probabilitate cel mult medie de hipertensiune pulmonară. Complicațiile pulmonare post-operatorii la pacienții cu by-pass sunt frecvente, dar, de obicei, reversibile (6). Pe de altă parte, adoptarea angioplastiei percutane ca metodă primară de revascularizare miocardică în infarctul acut de miocard a condus la o diminuare semnificativă a extinderii infarctului miocardic, afectarea redusă a funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng (4). Aceste aspecte par să ducă la o prevalență joasă a presiunii sistolice majorate în artera pulmonară în perioada precoce postrevascularizare miocardică, însă sunt puține cercetări în acest domeniu.

În această lucrare ne-am propus: 1) evaluarea prevalenței hipertensiunii pulmonare la pacienții în perioada precoce post-revascularizare miocardică prin by-pass aorto-coronarian sau angioplastie percutană primară; 2) aprecierea impactului comorbidităților asupra evoluției presiunii sistolice în artera pulmonară în intervalul imediat următor unei proceduri de revascularizare; 3) studierea corelației dintre dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și fenotipul insuficienței cardiace.

area hipertensiunii pulmonare și fenotipul insuficienței cardiace.

### **Materiale și metode**

Această cercetare include 141 pacienți consecutivi, la care a putut fi măsurată presiunea sistolică în artera pulmonară, spitalizați în secția Reabilitare cardiacă în perioada imediat următoare (7-14 zile) unei proceduri de revascularizare miocardică: by-pass aorto-coronarian (109 pacienți) sau angioplastie coronariană percutană (32 bolnavi). Vârsta medie în lotul general este  $63,47 \pm 0,65$  ani, 72% fiind sex masculin. Media presiunii sistolice în artera pulmonară a fost 35,83 mm Hg. Cei 141 bolnavi au fost divizați în trei grupuri în funcție de probabilitatea ecografică a hipertensiunii pulmonare, apreciată prin evaluarea presiunii sistolice în artera pulmonară: PsAP < 36 mmHg- hipertensiune pulmonară improbabilă, PsAP- 36-49 mmHg- hipertensiune pulmonară posibilă, PsAP  $\geq 50$  mmHg- hipertensiune pulmonară probabilă. Din grupul 1, cu probabilitate mică de HTP fac parte 82 pacienți, ceea ce constituie 58,15% din total, fiind cel mai numeros grup. Media presiunii sistolice în artera pulmonară evaluată la pacienții din acest grup este 30,61 mmHg. Grupul 2, având o probabilitate medie de HTP, include 48 de pacienți (34,04%) cu presiunea sistolică medie în artera pulmonară- 39,47 mmHg, iar grupul 3 include 11 pacienți (7,81%) cu probabilitate înaltă de HTP.

În studiu au fost incluși, de asemenea, pacienții care au suportat o intervenție chirurgicală cardiacă mixtă (by-pass aorto-coronarian+ plastia de anevrism al ventriculului stâng, plastie/protezare valvulară). Totodată, din studiu nu au fost excluși bolnavii cu careva comorbidități, inclusiv pulmonare. În acest mod, dorind să judecăm despre evoluția naturală a hipertensiunii pulmonare în perioada precoce după o procedură de revascularizare miocardică.

Am dedus probabilitatea existenței hipertensiunii pulmonare evaluând, ca parametru de bază, presiunea sistolică în artera pulmonară, prin intermediul ecocardiografiei. Presiunea sistolică în artera pulmonară a fost evaluată în baza gradientului presional sistolic dintre ventriculul și atriul drept, calculat pe baza anvelopei de regurgitare tricuspidiană, folosind ecuația Bernoulli. La valoarea obținută se adaugă valoarea presiunii în atriul drept estimată în baza diametrului venei cave inferioare și a colapsului inspirator al acesteia (5). Ne-au interesat și indicii de disfuncție de ventricul drept: diametrul ventriculului drept și atriului drept, TAPSE – excursia sistolică a planului inelar tricuspoid (tricuspoid annular plane systolic excursion). În același timp, am studiat și alți parametri ecocardiografici, precum: dimensiunile și funcția ventriculului stâng, dimensiunile atriului stâng, regurgitățile valvulare. Au fost evaluate și rezultatele examenelor electrocardiografice și radiologice ale pacienților.

În scopul stratificării pacienților în funcție de comorbidități și cercetării influenței acestora asupra evoluției hipertensiunii pulmonare în perioada precoce post-revascularizare miocardică a fost selectat indicele comorbidităților Charlson. Acesta ia în calcul vârsta pacientului și 17 grupe de comorbidități cărora

li se atribuie un punctaj numeric în funcție de gravitatea patologiei și de impactul potențial al acesteia asupra indicelui de mortalitate observat de către autorii acestui indice (7). Printre comorbiditățile relevate se enumeră: diabetul zaharat și complicațiile acestuia, insuficiența cardiacă congestivă, infarctul vechi de miocard, boala vasculară periferică și cerebrovasculară, boala pulmonară cronică, boala hepatică moderată sau severă, boala renală moderată sau severă, leucemie, limfom, tumoare cu metastaze sau SIDA (8).

Datele au fost analizate statistic multilateral prin diferite metode de analiză precum: criteriul t-Student și  $THI^2 (X^2)$ , procedeul de analiză dispersională-ANOVA.

### Rezultate:

Datele generale, precum vârsta și sexul pacienților din cele 3 grupe nu evidențiază diferențe statistice semnificative. Caracteristica mai detaliată a acestor 3 grupe de pacienți este expusă în tabelul 1.

Se atestă o prevalență sporită a infarctului miocardic acut cu unda Q la pacienții cu presiunea sistolică în artera pulmonară majorată. Astfel, 81% (9 pacienți) dintre cei cu PsAP  $\geq 50$  mmHg suportau un Q- infarct miocardic acut, comparativ cu 27,1% (13 pacienți) cu probabilitate medie de HTP și 24,8%

Tabelul 1

Caracteristica generală și repartizarea comorbidităților în grupurile de pacienți

Variabilă	Lotul total (n=141)	Probabilitate mică de HTP PsAP < 36 mmHg (n=82)	Probabilitate medie de HTP PsAP-36-49 mmHg (n=48)	Probabilitate mare de HTP PsAP $\geq 50$ mmHg (n=11)	P
Vârsta (ani) M $\pm$ m	63,47 $\pm$ 0.65	62,97 $\pm$ 0.76	64,52 $\pm$ 1.19	62,63 $\pm$ 3.42	0,515
Bărbați	72,1% (101)	71,6 % (58)	70,8 % (34)	81,8 % (9)	>0.05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,885	29,467	27,935	28,69	>0.05
Q-Infarct miocardic acut	24,8 % (35)	15,9% (13)	27,1 % (13)	81,8 % (9)	<0.001
Infarct miocardic vechi	45,4 % (64)	50 % (41)	45,8% (22)	9,1 % (1)	<0.05
Hipertensiune arterială	65,3% (92)	68,3% (56)	64,6% (31)	45,5% (5)	>0.05
Fibrilație/flutter atrial	16,2 % (23)	9,8% (8)	22,4 % (11)	36,4 (4)	<0.05
IC, CF NYHA	II	52% (78)	60,6 % (54)	46,9 % (23)	<0.05
	III	48% (72)	39,3 % (35)	53,1 (26)	
Tipul revascularizării	By-pass	77,3% (109)	86,6% (71)	77,1% (37)	<0.001
	PCI	22,7% (32)	13,4% (11)	22,9 (11)	
AVC suportat	10,7 % (15)	9,9% (8)	10,5% (5)	18,2% (2)	>0.05
Diabet zaharat	30,5 % (43)	29,3% (24)	33,3% (16)	27,3% (3)	>0.05
Boală pulmonară cronică	22,7% (32)	19,5% (16)	25% (12)	36,4% (4)	>0.05
Boală cronică renală	14,1% (20)	11 % (9)	18,8 % (9)	18,2 (2)	<0.05
Anemie	21,3 % (30)	19,5 % (16)	29,2 % (14)	-	>0.05

**Notă:** HTP – hipertensiune pulmonară; PsAP – presiunea sistolică în artera pulmonară; IMC – indexul masei corporale (kg/m<sup>2</sup>); IC – insuficiența cardiacă; CF NYHA – clasa funcțională după New York Heart Association; AVC – accident vascular cerebral.

(13 pacienți) din grupul fără hipertensiune pulmonară ( $p < 0,001$ ). Pe de altă parte, doar 1 pacient cu probabilitate înaltă de HTP a suportat un infarct miocardic în antecedente, în timp ce prevalența infarctului miocardic vechi la pacienții cu HTP improbabilă este de 50% (41 pacienți) și 41,8% (22 pacienți) în grupul de pacienți cu HTP posibilă ( $p < 0,05$ ).

Tipul revascularizării miocardice prezintă de asemenea diferențe statistic importante. Astfel, 86,6% pacienți (71 pacienți) care nu aveau hipertensiune pulmonară au suportat by-pass aorto-coronarian și doar 13,4% (11 pacienți) dintre aceștia erau pacienți cărora li s-a efectuat revascularizare prin angioplastie percutană. Situația rămâne similară și în grupul cu probabilitate medie de HTP (77,1% vs 22,9%). În schimb, în lotul de pacienți cu  $\text{PsAP} \geq 50\text{mmHg}$  rata pacienților după angioplastie o constituie majoritatea (90,9% pacienți) comparativ cu 9,1% post-by-pass aorto-coronarian ( $p < 0,001$ ), (Fig. 2).

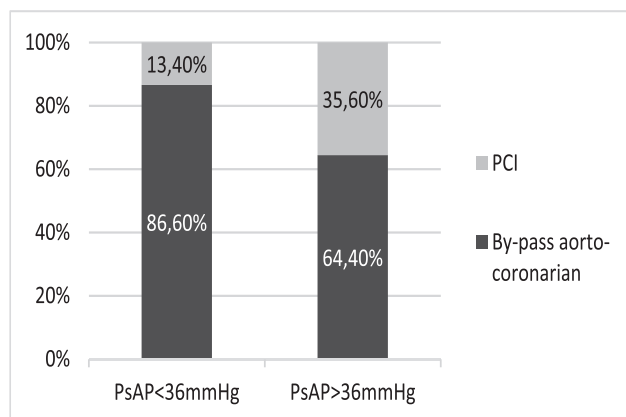


Fig. 1. Ponderea pacienților în funcție de tipul revascularizării miocardice în grupele cu presiune sistolică în artera pulmonară normală și majorată,  $p < 0,001$ ;

**Notă:** PCI - angioplastie coronariană transcutanată (percutaneous coronary intervention); PsAP – presiunea sistolică în artera pulmonară

Analiza electrocardiografică a ritmului cardiac atestă creșterea raportului pacienților cu fibrilație/flutter atrial comparativ cu cei cu ritm sinusal odată cu creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară. Astfel, 90,2% dintre pacienții care nu au hipertensiune pulmonară au ritm sinusal. Proporția pacienților cu ritm sinusal scade în grupul cu probabilitate medie de HTP (77,6% vs 22,4%). Doar 63,6% dintre pacienții cu HTP probabilă au ritm sinusal, iar 36,4% prezintă fibrilație atrială pe traseul ECG. ( $p < 0,05$ )

Datele statistice reflectă o avansare a clasei funcționale NYHA odată cu majorarea presiunii sistolice în artera pulmonară. În acest mod, majoritatea pacienților care nu au hipertensiune pulmonară (59,6%, 53 pacienți) au insuficiență cardiacă II NYHA, comparativ cu 39,3% (35 pacienți) care au  $\text{PsAP} < 36\text{mmHg}$

și rămân în clasa funcțională III NYHA. În grupul de pacienți cu  $\text{PsAP}$  cuprinsă între 36-50mmHg repartizarea bolnavilor în clasele funcționale II și III de insuficiență cardiacă este comparabilă (46,9%, 23 pacienți și 53,1%, 26 pacienți, respectiv). În schimb, majoritatea covârșitoare de pacienți cu probabilitate înaltă de HTP manifestă insuficiență cardiacă III NYHA (97,7%, 10 pacienți). ( $p < 0,05$ )

Pe de altă parte, clasificarea stadială a insuficienței cardiace la acești pacienți nu denotă diferențe statistic importante. În fiecare grup de pacienți, la fel ca și în lotul total, se observă o predominare a pacienților cu insuficiență cardiacă stadiul C, însă fără o relevanță statistică.

Evaluarea ecocardiografică a pacienților în perioada precoce post-revascularizare miocardică prin by-pass sau angioplastie coronariană aduce date cu valoare statistic semnificativă. Analizând disfuncția părții drepte a cordului se atestă majorarea diametrului ventriculului drept, atriului drept, diminuarea TAPSE, dar și creșterea gradului de regurgitare tricuspidiană odată cu majorarea valorii presiunii sistolice în artera pulmonară. Astfel media diametrului ventriculului drept variază în jur de 28 mm în grupul de pacienți cu  $\text{PsAP} < 50\text{mmHg}$ , pe când în grupul de bolnavi cu  $\text{PsAP} \geq 50\text{mmHg}$  același parametru este 31,93 mm ( $p < 0,05$ ). Dimensiunea atriului drept este 41,7 mm la pacienții fără hipertensiune pulmonară, majorându-se la 44,58 mm la pacienții cu probabilitate medie de hipertensiune pulmonară și atinge 47,86 mm la pacienții cu probabilitate înaltă de HTP ( $p < 0,001$ ). Judecând despre funcția de contractilitate a ventriculului drept după TAPSE, observăm reducerea valorii acestuia de la 16,5 mm la pacienții cu  $\text{PsAP} < 36\text{mmHg}$  și 16,0 mm la cei cu  $\text{PsAP}$ -36-50mmHg la 12,5 mm la pacienții cu  $\text{PsAP} \geq 50\text{mmHg}$  ( $p < 0,05$ ). Aproximativ jumătate dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară probabilă au gr. III de regurgitare la nivelul valvei tricuspide (53,3% vs 46,7% - regurgitare de valva tricuspida gr. I și II). În grupul de pacienți cu hipertensiune pulmonară posibilă 89,1% de pacienți au regurgitare de valva tricuspida gr. I și II. Pacienții care nu au hipertensiune pulmonară prezintă regurgitare de valva tricuspida de gr. I și II în 97% cazuri. ( $p < 0,001$ ).

Concomitent, datele statistice reflectă o afectare sporită a ventriculului stâng la pacienții cu valori mai înalte ale presiunii sistolice în artera pulmonară. Se determină majorarea diametrului sistolic și diastolic, precum și a volumelor telesistolic și telediastolic al ventriculului stâng la pacienții cu probabilitate ecografică sporită de hipertensiune pulmonară (tabel 2). Dimensiunea atriului stâng variază similar cu cea a atriului drept în cele 3 grupe de pacienți (Gr 1 - 41,85

mm, Gr 2 - 45,03 mm, Gr 3 - 47,86 mm,  $p < 0,001$ ). 97,1% dintre pacienții care nu au hipertensiune pulmonară au o regurgitare ușoară pe valva mitrală (I, II). Procentul acestor pacienți scade puțin în grupul cu probabilitate medie de HTP, însă rămâne destul de înalt (90,4%). În lotul de pacienți cu PsAP  $\geq 50$  mmHg ponderea celor cu regurgitare de valvă mitrală gr. I-II constituie 46,7%, pe când 53,3% au regurgitare de valva mitrală gr. III ( $p < 0,001$ ). Prezența anevrismului de ventriculul stâng s-a atestat la 23,18% dintre pacienții cu PsAP majorată ( $\geq 36$  mmHg), iar tromb în ventriculul stâng au avut 7,24% dintre acești, date cu semnificație statistic importantă ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  respectiv).

Analizând funcția de pompă a cordului se evidențiază o alterare statistic semnificativă la pacienții cu probabilitate de HTP mai mare. Astfel, media fracției de ejecție a ventriculului stâng la pacienții cu hipertensiune arterială improbabilă este  $50,11\% \pm 1,07$ . În schimb în lotul de pacienți cu hipertensiune pulmonară posibilă fracția de ejecție medie a constituit  $43,86\% \pm 1,58$ . O reducere considerabilă a fracției de ejecție se atestă la pacienții cu probabilitate înaltă de HTP, fiind  $29,16\% \pm 1,79$  ( $p < 0,001$ ). În tabelul 2 sunt exprimate caracteristicile ecocardiografice ale pacienților.

Evaluând fenotipul insuficienței cardiace în funcție de fracția de ejecție a ventriculului stâng, se observă o predominare a pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă în grupul de bolnavi cu PsAP  $\geq 50$  mmHg (72,7%), iar 27,3% au insuficiență

cardiacă cu fracție de ejecție intermediară. În lotul de pacienți cu PsAP-36-50 mmHg celor trei fenotipuri de insuficiență cardiacă le revine în jur de o treime, cu o ușoară predominare a ratei de pacienți cu fracție de ejecție intermediară (39,6%). În același timp, majoritatea pacienților cu PsAP  $< 36$  mmHg (57,3%) au insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată, 36,6% - au insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară și doar 6,1% au insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă. ( $p < 0,001$ ). (Fig. 2)

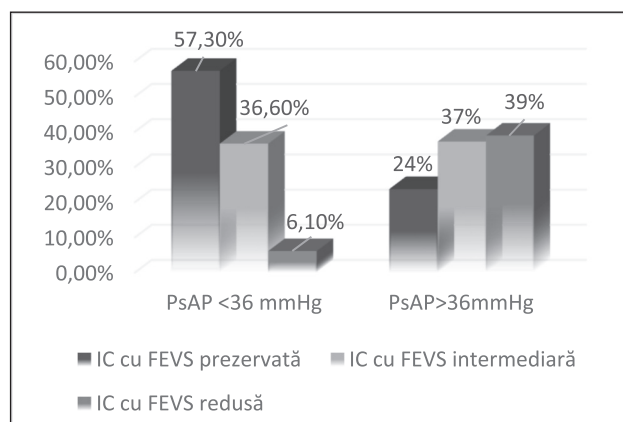


Fig. 2. Ponderea diferitor fenotipuri ale insuficienței cardiace în funcție de fracția de ejecție în grupurile de pacienți cu presiune sistolică în artera pulmonară normală, intermediară și elevată,  $p < 0,001$ ;

Notă: IC – insuficiența cardiacă; FEVS – fracția de ejecție din ventriculul stâng

Modificările radiologice, precum pneumonia hipostatică sau congestia pulmonară prezintă și ele diferențe statistic semnificative în grupele de pacienți

Tabelul 2

#### Evaluarea ecocardiografică a pacienților în 3 grupuri de studiu.

Variabilă	PsAP < 36 mmHg (n=82)	PsAP-36-49 mmHg (n=48)	PsAP $\geq 50$ mmHg (n=11)	P	
Diametrul ventriculului drept, mm	28,73 $\pm$ 0,49	28,03 $\pm$ 0,43	31,93 $\pm$ 1,47	0,015	
Diametrul atrului drept, mm	41,73 $\pm$ 0,41	44,58 $\pm$ 0,59	47,2 $\pm$ 2,06	<0.001	
TAPSE, mm	16,52 $\pm$ 0,57	16 $\pm$ 1,82	12,5 $\pm$ 1,97	0,04	
Regurgitare de valvă tricuspida	Gr. I-II	97% (98)	89,1 % (49)	46,7% (7)	<0.001
	Gr. III	3 % (3)	10,9% (6)	53,3% (8)	
Diametrul telesistolic al VS, mm	37,63 $\pm$ 0,83	40,61 $\pm$ 1,80	45 $\pm$ 4,50	0,038	
Diametrul telediastolic al VS, mm	51,41 $\pm$ 0,59	53,23 $\pm$ 0,95	59 $\pm$ 1,72	<0.001	
Volumul telesistolic al VS, ml	65,38 $\pm$ 2,93	78 $\pm$ 8,04	95,55 $\pm$ 14,18	0,014	
Volumul telediastolic al VS, ml	133,18 $\pm$ 3,76	140,31 $\pm$ 9,14	154,22 $\pm$ 15,71	0,261	
Diametrul atrului stâng, mm	41,85 $\pm$ 0,37	45,03 $\pm$ 0,62	47,86 $\pm$ 1,61	<0.001	
Regurgitare de valvă mitrală	Gr. I-II	97,1% (98)	90,2% (50)	46,7% (7)	<0.001
	Gr. III	3% (3)	9,1 % (5)	53,3 % (8)	
Fracție de ejecție VS	redușă	6,1 % (5)	31,3% (15)	72,7 % (8)	<0.001
	intermediară	36,6 % (30)	39,6 % (19)	27,3% (3)	
	prezervată	57,3 % (47)	29,2 % (14)		

Notă: PsAP – presiunea sistolică în artera pulmonară; TAPSE – excursia sistolică a planului inelar tricuspida (tricuspida anulară plană sistolică excursiune); VS- ventriculul stâng

cu probabilitate diferită de HTP, cu creșterea proporției de depistare a pneumoniei hipostatice sau stazei venoase pulmonare odată cu creșterea valorii HTP ( $p < 0,05$  și, respectiv,  $p < 0,01$ ).

Cele trei grupe de pacienți nu au prezentat diferențe statistice semnificative în privința prezenței comorbidităților, fiind comparabile pentru bronhopneumopatie cronică obstructivă, diabet zaharat, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral în antecedente, boală cronică renală (*Tabelul 1*).

Am calculat indexul comorbidităților Charlson la 82 pacienți din toți cei evaluați, obținând un scor mediu în grupul total de pacienți egal cu 4,11, fără o variație semnificativă a acestuia în loturile de pacienți cu probabilitate diferită de hipertensiune pulmonară.

### Discuții

Analizând datele obținute conchidem că prevalența hipertensiunii pulmonare apreciată în baza determinării ecocardiografice a presiunii sistolice în artera pulmonară la pacienții în perioada precoce post-revascularizare miocardică rămâne destul de înaltă. Astfel, presiunea sistolică în artera pulmonară elevată ( $>36$  mmHg) a fost identificată la 41,84% (59 pacienți). Atunci, când ne referim în mod particular la grupul de pacienți cărora li s-a efectuat recent revascularizare prin angioplastie percutană primară observăm că numărul celor cu probabilitate de HTP predomină și constituie 65,62%. Procentul de bolnavi cu presiunea sistolică în artera pulmonară elevată în lotul de pacienți care au suportat by-pass aorto-coronarian este de două ori mai mic, fiind 34,82%. Aceste date contravin celor găsite în literatura de specialitate. Nu am găsit cercetări ale prevalenței presiunii sistolice elevate la pacienții post-by-pass aorto-coronarian, în schimb studiile similare pe loturi de pacienți care au suportat angioplastie primară după infarct miocardic cu elevarea segmentului ST au arătat o prevalență joasă a PsAP elevate (4).

În acest aspect, deducem că în rezultatul procedurii de revascularizare miocardică, oarecare ar fi ea: intervenție chirurgicală sau angioplastie percutană primară, se afectează circulația pulmonară și se produce un anumit grad de disfuncție miocardică. Cercetările evoluției hipertensiunii pulmonare după intervenția chirurgicală de by-pass aorto-coronarian au demonstrat modificări imunologice, precum majorarea factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukinelor 6, 8, 10, aceasta fiind parte a proceselor fiziopatologice de injurie pulmonară produsă în timpul intervenției chirurgicale (9). În patogenia hipertensiunii pulmonare post-by-pass se include și disfuncția hemostatică (generarea trombinei, consumarea factorului tisular și complexului proteinei S-C)

ceea ce duce la pierderea proprietăților anticoagulante ale endoteliului (10), dar și ischemia miocardică preoperatorie (6). O prevalență majorată a presiunii sistolice în artera pulmonară la pacienții post-angioplastie percutană primară poate fi explicată prin disfuncția miocardică, preponderent a cordului stâng. Astfel, disfuncția sistolică de ventricul stâng poate cauza creșterea presiunilor de umplere a ventriculului stâng cu majorarea ulterioară a presiunii în artera pulmonară. Acest fapt este susținut și de creșterea prevalenței infarctului acut de miocard, anevrismului ventriculului stâng, insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă, dar și modificările dimensiunilor ventriculului stâng sugestive în acest sens în loturile de pacienți cu presiune elevată în artera pulmonară. În concluzie, observăm implicarea hipertensiunii pulmonare în menținerea cercului vicios al insuficienței cardiace.

Absența vreunei relații strânse cu comorbiditățile, inclusiv cele pulmonare și indicele comorbidităților Charlson, nu par să influențeze evoluția hipertensiunii pulmonare la pacienții în perioada precoce post-revascularizare miocardică, indiferent de tipul acesteia. Se poate presupune, că pacienții cu forme avansate de diferite co-morbidități au fost excluși la etapa preoperatorie. La etapa postoperatorie anume stările acute, determinate de patologia de bază sau complicațiile ce apar în această perioadă par să coreleze cu prevalența mai înaltă a hipertensiunii pulmonare la acești bolnavi.

### Concluzii

Prevalența hipertensiunii pulmonare, evaluată ecografic prin determinarea presiunii sistolice în artera pulmonară, la pacienții în perioada precoce post-revascularizare miocardică este destul de ridicată. Totodată, prevalența acesteia este net superioară în grupul de pacienți care au suportat angioplastie percutană primară după un infarct miocardic acut. Pacienții cu presiunea sistolică în artera pulmonară elevată au mai frecvent, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, dar și o deviere mai importantă parametrilor ecocardiografici care denotă o disfuncție biventriculară. Nu am găsit o corelare între comorbiditățile pacienților și probabilitatea mai mare de hipertensiune pulmonară în perioada imediat următoare revascularizării miocardului.

### Bibliografie

1. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, et al. *Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension. Part 1: epidemiology, pathophysiology and definitions.* Circ Heart Fail. 2013; 6:344–354.
2. Hoepfer MM, Lee SH, et al. *Complications of*

right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2546–2552

3. Andreas P. Kalogeropoulos; Sarawut Siwamogsatham, Salim Hayek, et al. *Echocardiographic Assessment of Pulmonary Artery Systolic Pressure and Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients.* *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000363 doi: 10.1161/JAHA.113.000363

4. Marlieke L.A. Haecck, Georgette E. Hoogslag, Helèn Boden, et al. *Prognostic Implications of Elevated Pulmonary Artery Pressure After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.008>

5. Ginghină C., Popescu A.P., Jurcuț R., Eșentialul în ecocardiografie, 2013, Editura Medicală Antaeus.

6. Renana Robinson, Jean Marc Weinstein, Carlos Cafri and Avital Avriel. *Pulmonary artery hypertension*

*following coronary artery bypass grafting: a case report.* *ESC Heart Failure* (2018). DOI: 10.1002/ehf2.12269

7. Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* *J Chronic Dis* 1987, 40:373-383.

8. You-qun Huang, Rong Gou, Yong-shu Diao, et al. *Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy.* doi: 10.1631/jzus.B1300109 2014 Jan; 15(1): 58–66.

9. Serrano CV Jr, Souza JA, Lopes NH, et al. *Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study.* *J Crit Care.* 2010 Jun;25(2):305-12

10. Ranucci M. *Hemostatic and thrombotic issues in cardiac surgery.* *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 84–90.

## ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В ПРАКТИКЕ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГОВ

Гюльзар Рафик кызы АЛИЕВА, доктор философии по медицине  
Айсель Эльман кызы АСЛАНОВА  
Рейхан Сабир кызы ГАДЖИЕВА  
Гюнай Фахреддин кызы АЛИЕВА

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики.

e-mail: [gulzarino@yahoo.com](mailto:gulzarino@yahoo.com)

### Резюме

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являясь одной из распространенных жизнеугрожающих сердечно-сосудистых патологий, нередко становится причиной обращения пациентов с респираторными симптомами к пульмонологу и фтизиатру. В статье представлены изучение диагностически значимых факторов и клинико-радиологических проявлений, связанных с ТЭЛА у пациентов, обратившихся с жалобами на кровохарканье и одышку. Проблемы диагностики возникают при отсутствии факторов риска и при наличии других легочных заболеваний, например, туберкулеза, когда ТЭЛА развивается как сопутствующая патология или как осложнение основного процесса. Лишь клиническая настороженность врачей позволяет своевременно установить диагноз ТЭЛА и внести необходимые изменения в лечении пациентов, что снижает летальные исходы.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, одышка, кровохарканье

### Summary. The pulmonary artery thromboembolism in a practice of phthisiopulmonologists scientific Research Institute of Lung Diseases MoH of Azerbaijan Republic, Baku

The pulmonary artery thromboembolism (PE), being one of the most common life-threatening cardiovascular pathologies, often makes patients with respiratory symptoms to go to pulmonologists and phthisiatrics. The article presents a study of diagnostically significant factors, clinical and radiological manifestations associated with PE in patients who complain of hemoptysis and shortness of breath. Diagnostic problems arise in the absence of risk factors and in the presence of other lung diseases, for example, tuberculosis, when PE develops as a comorbidity or as a complication of the main process. Only the clinical alertness of doctors allows to establish the diagnosis of PE in a timely manner and to make the necessary changes in the treatment of patients, which reduces deaths.

**Key-words:** pulmonary artery thromboembolism, shortness of breath, hemoptysis



**Введение:** Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являясь одной из распространенных жизнеугрожающих сердечно-сосудистых патологий, нередко становится причиной обращения пациентов к врачам с респираторными симптомами, такими как одышка, боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье. ТЭЛА с подобными клиническими проявлениями легко принять за пневмонию, туберкулез, бронхоэктазы и другие болезни дыхательных путей, особенно в тех случаях, когда обнаруживаются патологические тени при рентгенологическом обследовании. Ещё сложнее диагностировать эмболию мелких ветвей легочной артерии [3, 10].

В медицинской практике немало случаев ошибок прижизненной диагностики ТЭЛА, что является проблемой не только здравоохранения, но и судебно-медицинской экспертизы. Большое значение для своевременного обнаружения патологии имеет выявление и изучение факторов риска, однако необходимо учесть, что более, чем в 15% случаев установить источник тромбоэмболии не представляется возможным [1, 2, 9].

Современные клинические протоколы и руководства рекомендуют для определения вероятности развития ТЭЛА использование бальной системы, выявляя пациентов с высоким риском, что позволяет реже прибегать к компьютерной ангио-пульмон-томографии, поскольку внутривенное контрастирование может усугубить состояние пациентов. Тем не менее, возможность ТЭЛА у пациентов с низким риском также не исключается [4, 5, 6, 7, 8]. Решающее значение в диагностике имеет оценка совокупности клинических признаков, анамнеза и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования.

**Цель исследования:** изучение диагностически значимых факторов и клинико-радиологических проявлений, связанных с ТЭЛА у пациентов пульмонологических и фтизиатрических отделений, обратившихся с жалобами на кровохарканье и одышку.

**Материалы и методы:** Под наблюдением находились 32 пациента в возрасте 27-72 лет (24 женщины и 8 мужчин). Основными жалобами при обращении в клинику были кровохарканье и одышка. Кроме этого, боли в грудной клетке отмечались у 23 пациентов, температура у 15-ти (37,5-38,5°C) и изнуряющий кашель у 13 пациентов. Продолжительность заболевания составила 4-14 дней. Всем пациентам проведены рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ/ЭхоКГ, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологическое исследование мокроты. При

подозрении на тромбоэмболию легочной артерии дополнительно определяли уровень D-димера в крови (всем больным) и компьютерную томографию (КТ) с использованием контраста (25 больным).

**Результаты и обсуждение:** Изучение анамнеза пациентов показало, что 9 из них в течение текущего месяца получили травму (4 из которых с переломом одной нижней конечности); у 7 пациентов имеется венозная недостаточность нижних конечностей, подтвержденная доплерографией (у 3 из них отмечается хронический тромбофлебит); 4 пациента в течение 14-30 дней до обращения в нашу клинику перенесли малые и большие операции в брюшной полости и в области таза (1 - стентирование почек по поводу нефролитиаза, 1 - ушивание подвздошной грыжи, 1 - холецистэктомия, 1 - субтотальная гистерэктомия по поводу фибромиомы); 3 женщины находились в послеродовом периоде (15-32 дня); у 3 пациентов диагностировали наследственную тромбофилию, причем все они были из одной семьи - мужчина, его сестра и её 20 летний сын; 1 пациент 2 месяца назад перенес ишемический инсульт головного мозга, также его беспокоил тромбофлебит левой руки, что было подтверждено доплерографией. Так, у 27 (84,38%) пациентов ТЭЛА имела четкую связь с другими заболеваниями и состояниями, приводящими к образованию тромбов в венозной системе.

При рентгенологическом исследовании у 16 пациентов отмечалось двустороннее, у 15 - одностороннее поражение легких, а у 1 пациента патологические тени не были обнаружены. Сопутствующий незначительный выпот в плевральных полостях наблюдался у 11 пациентов - у 6 с обеих сторон, у 5 с одной стороны. Значительное повышение уровня D-димера в периферической крови отмечался у 22 пациентов и составил в среднем  $4,37 \pm 0,94 \text{ mg/L}$  ( $N < 0,55 \text{ mg/L}$ ). У остальных пациентов хоть и наблюдались невыраженные отклонения от нормы, ТЭЛА все же была обнаружена на контрастной КТ. Проведение контрастной КТ оказалось невозможным у 7 пациентов, в основном по причине повышенного уровня креатинина в крови. У других 25 пациентов КТ с внутривенным контрастированием подтвердила наличие тромбоэмболии различных ветвей легочной артерии, причем у 17 из них наблюдалась классическая картина "Polo Mint Sign" (от названия кольцевидной мятной конфеты), *рисунок 1*. У остальных пациентов отмечался пристеночный дефект наполнения.

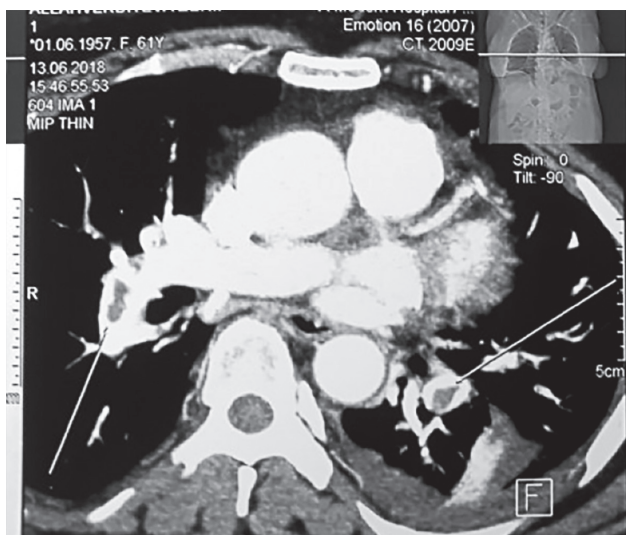


Рисунок 1. Картина “Polo Mint Sign” на КТ у пациентки 61 года, 13.06.2018. Женщина поступила во фтизиатрическое отделение с подозрением на инфильтративный туберкулез легких, осложненный кровохарканьем. Диагноз туберкулеза был исключен, обнаружены тромбозы нижних конечностей, ТЭЛА и инфаркт пневмония.

Изменения в легочной ткани на КТ носили, в основном, воспалительный характер и были расценены как инфаркт пневмонии с локализацией, соответствующей данным рентгенологического обследования. У 6-ти пациентов наряду с этим наблюдались различного размера полости распада, в 5-ти случаях из которых методом GeneXpertRIF были обнаружены чувствительные к рифампицину кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза. У пациента без патологических теней на рентгене были обнаружены левосторонние линейные ателектазы. Помимо этого, на КТ у 2 пациентов была обнаружена центральная опухоль легких, верифицированная в последующем гистологически.

Клинический пример. Пациентка Г., 33 лет, поступила в Пульмонологическое отделение НИИ Легочных Заболеваний 03.09.2018 года с жалобами на одышку, кашель с отделением незначительной гнойной мокроты, температуру (37-38°C), боли в грудной клетке слева. Из анамнеза: болеет около 10 дней, заболевание началось остро с повышения температуры, общей слабости и связано с простудой. Принимала жаропонижающие средства. Ухудшение состояния вынудило пациентку обратиться в клинику. Сопутствующих заболеваний не отмечает. При объективном осмотре сознание ясное, однако привлекло внимание паническое расстройство. Пациентка пассивна, принимает вынужденное сидячее положение. Она нормального телосложения, индекс массы тела 25кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые

бледные. Конечности без видимых патологий. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание поверхностное, наблюдается смешанная одышка, частота дыхания 22 в мин. Грудная клетка при пальпации безболезненна, однако жалуется на боль слева, усиливающуюся при дыхании и при движении. Перкуторно - слева притупление. Аускультативно над легкими на фоне жесткого дыхания мелкопузырчатые влажные хрипы и ослабление дыхания слева. Тоны сердца четкие. Сатурация кислорода (SaO<sub>2</sub>) 93%; пульс 90, ритмичный; давление 110/70мм/Hg. Рентгенологическое исследование, проведенное в день поступления показало воспалительные изменения - массивные, связанные с корнем слева и над диафрагмой справа, а также наличие жидкости в синусах с обеих сторон, рисунок 2. На ЭКГ отмечались признаки перегрузки правого предсердия. Основные показатели общего анализа крови: лейкоциты 14,1x10<sup>3</sup>/ml, эритроциты 4,51x10<sup>6</sup>/ml, гемоглобин 12,2 g/l, тромбоциты 318x10<sup>3</sup>/ml, лимфоциты 8,8%, нейтрофилы 81,9%, СОЭ - 60мм/час. Биохимический анализ крови и ультразвуковое исследование органов брюшной полости - без патологий. Мокрота направлена на бактериологическое исследование.



Рисунок 2. Рентгенограмма пациентки Г., 03.09.2018.

Наличие у пациентки подобной клиники, результатов исследований не вызвало вначале подозрений на ТЭЛА, была начата эмпирическая терапия антибиотиками «двусторонней внебольничной пневмонии, осложненной двусторонним плевритом». Учитывая состояние пациентки, объем поражения легких, назначены сочетание цефтриаксона (по 1,0 2 раза в день) и кларитромицина (по 500mg 2 раза в день), а также симптоматическая терапия. С третьего дня лечения температура выше 37°C не поднимается, мокрота становится слизисто-гнойной, однако появляется невыраженное кровохарканье и усиливаются боли в

грудной клетке. Проведена коагулограмма - время свертываемости 7'45» (N 7'-9'), протромбиновая активность 88%, фибриноген 19 mg (N 12-13 mg). SaO<sub>2</sub> 90%, пульс 104 в мин, давление и аускультация без изменений. На ЭхоКГ фракция выброса 55%, давление в легочной артерии 38mmHg. Лечение решили продолжить без коррекций. На следующий день получен ответ анализа мокроты, обнаружен *Streptococcus Pneumoniae* с хорошей чувствительностью на назначенные антибиотики. Но состояние пациентки не улучшается, продолжается одышка, кровохарканье и сильные боли в грудной клетке уже с обеих сторон, что отягчает её паническое состояние, также падает сатурация, учащается пульс. Эти факторы и вызвали подозрение на ТЭЛА, проверка крови на D-димер обнаружила высокое значение показателя - 3,58 mg/L. В тот же день было назначено введение низкомолекулярного гепарина (эноксапарин 40 mg в сутки) под контролем кровохарканья и коагулограммы. Улучшение состояния пациентки начало отмечаться с 3-го дня применения антикоагулянта, что позволило провести КТ органов грудной клетки, хотя и без внутривенного контраста, ввиду тяжести состояния пациентки, рисунок 3А. Несмотря на интенсивную терапию, улучшение состояния пациентки, на КТ, сделанной на 9 день пребывания в стационаре, как и на рентгенограмме в день поступления отмечаются двусторонние воспалительные изменения с участками гиповентиляции, а также двусторонний выпот в плевральных полостях. Антибиотики с 11-го дня терапии сменили согласно спектру чувствительности на левофлоксацин (500 mg в сутки в течение 10 дней), а эноксапарин после 10 дней применения заменили варфарином (5 mg в сутки на длительный период времени под контролем показателей крови). Пациентка в удовлетворительном состоянии была

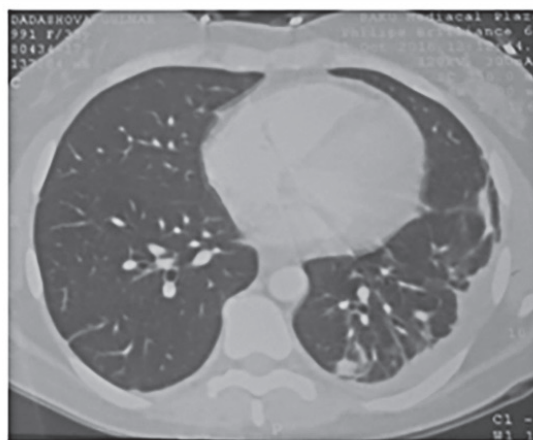
выписана домой 27.09.2018 года. Контрольная КТ, но уже с применением внутривенного контраста, была проведена 31.10.2018 года, рисунок 3Б. Естественно, что наблюдалась выраженная положительная динамика легочных изменений с обеих сторон, значительное рассасывание воспалительных инфильтратов, однако слева в долевых и сегментарных ветвях легочной артерии были обнаружены пристеночные дефекты наполнения, подтверждающие наличие тромботических масс.

Таким образом, диагноз ТЭЛА с инфаркт пневмонией, без сомнения, оказался верным. Учитывая объём поражения легкого вполне вероятно, что и тромбоз был двусторонним. Неясным остался лишь источник тромбоэмболии у данной пациентки. Для исключения скрытых тромбофлебитов нижних конечностей ей провели и доплерографию, но патология не выявилась.

**Заключение:** Подробное изучение анамнеза пациентов с жалобами на одышку и кровохарканье позволяет своевременно выявить факторы риска тромбоэмболий, что обеспечивает проведение соответствующих исследований, ускоряющих подтверждение диагноза и назначение терапии. Однако, отсутствие факторов риска тромбоза полностью не исключает ТЭЛА, как в приведенном клиническом примере, что осложняет постановку диагноза. Проблемы диагностики возникают и при наличии других легочных заболеваний, например, туберкулеза или бронхоэктазий, когда ТЭЛА развивается как сопутствующая патология или как осложнение основного процесса. Лишь клиническая настороженность врачей позволяет своевременно установить диагноз ТЭЛА и внести необходимые изменения в лечении пациентов, что снижает летальные исходы.



А.



Б.

Рисунок 3. КТ пациентки Г.: А. без контраста 12.09.2018; Б. с контрастом 31.10.2018

**Литература**

1. Гуревич М. А. *Тромбоэмболия легочной артерии (вопросы клиники, диагностики и лечения)*. Альманах клинической медицины., 2015 Апрель-май; 38: 90-94
2. Ковалев А. В., Иванцова А. С. *Тромбоэмболия легочных артерий и ошибки её прижизненной диагностики*. Судебно-медицинская экспертиза., 2016; 6: 10-14
3. Мухаметшина Г. А., Амиров Н. Б., Фролова Э. Б., Михопарова О. Ю., Дмитриев О. Ю., Спиридонова М. С. *К вопросу о тромбоэмболии легочной артерии*. Вестник современной клинической медицины., 2013; 6(4): 67-73
4. Freund Y., Cachanado M., Aubry A., et al. *Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2018 Feb 13;319(6):559-566
5. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. *Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study*. BMJ. 2012 Oct 4. 345:e6564.
6. Gorlicki J., Penaloza A., Germeau B., et al. *Safety of the Combination of PERC and YEARS Rules in Patients With Low Clinical Probability of Pulmonary Embolism: A Retrospective Analysis of Two Large European Cohorts*. Acad Emerg Med. 2019 Jan;26(1):23-30.
7. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. [Guideline]. Eur Heart J. 2014 Nov 14. 35 (43):3033-69, 3069a-3069k.
8. Ouellette DR., Mosenifar Z., Harrington A., et al. *Pulmonary Embolism (PE) Guidelines.*, Updated: Jun 06, 2019.  
<https://medicine.medscape.com/article/300901>
9. Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, et al. *The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism*. Am J Emerg Med. 2011 Jan. 29(1):26-32
10. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome*. Chest. 2012 Dec;142(6):1417-1424

## BRONȘIECTAZIILE PUNCT DE PLECARĂ ÎN DIAGNOSTICUL ASPERGILOZEI BRONHOPULMONARE ALERGICE

**Oxana MUNTEANU**, conferențiar universitar

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

[oxana.munteanu@usmf.md](mailto:oxana.munteanu@usmf.md).

**Rezumat**

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este caracterizată de o reacție de hipersensibilitate la speciile din genul *Aspergillus*, manifestată prin astm bronșic necontrolat, infiltrate pulmonare recurente și bronșiectazii. Vigilența în recunoașterea simptomelor și utilizarea testelor diagnostice necesare vor asigura diagnosticarea precoce și un răspuns terapeutic mai bun. În grupurile de pacienți cu risc sporit se vor evalua titrul de IgE totale, titrul IgE anti *Aspergillus*, titrul IgG anti *Aspergillus* și leziunile imagistice descrise ca și caracteristice pentru pacienții cu ABPA (bronșiectazii centrale, infiltrate pulmonare recurente, atenuarea mozaică, impactarea mucoidă și fibroză pleuropulmonară). Steroizii orali sunt utilizați inițial în tratamentul ABPA. Medicamentele antifungice sunt indicate ca și terapie adjuvantă la pacienții dependenți de steroizi sau în scopul reducerii încărcăturii fungice.

**Cuvinte-cheie:** bronșiectazii, aspergiloza bronhopulmonară alergică

**Резюме. Бронхоэктазы отправная точка в диагностике аллергического бронхолегочного аспергиллеза**

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) - аллергическая реакция в ответ на колонизацию дыхательных путей плесневыми грибами *Aspergillus spp.*, проявляющееся плохо контролируемой астмой, рецидивирующими легочными инфильтратами и бронхоэктазами. Бдительность в распознавании симптомов и соответствующих диагностических мер может привести к успешным результатам в лечении пациента. Высокий уровень общего IgE, наличие специфических IgE к *A. fumigatus*, наличие специфических IgG к *A. fumigatus* и наличие специфических рентгенологических признаков (бронхоэктазы, «летучие инфильтраты», слизистые пробки, мозаичные изменения рисунка и плеврорегочный фиброз) являются важным диагностическим критерием АБЛА и должны рассматриваться в уязвимых группах пациентов. Начальное лечение ABPA - пероральные стероиды. Противогрибковые препараты используются в качестве дополнительной терапии у стероидозависимых пациентов или у пациентов с высокой степенью грибковой колонизации.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, аллергический бронхолегочный аспергиллез

**Summary. Bronchiectasis a starting point in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis**

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is an immunological pulmonary disorder caused by hypersensitivity to *Aspergillus spp.*, manifesting with poorly controlled asthma, recurrent pulmonary infiltrates and bronchiectasis. Vigilance in recognizing symptoms and appropriate diagnostic measures can lead to successful patient outcomes. Elevated IgE, increased IgE *Aspergillus* antibodies, increased IgG *Aspergillus* antibodies and radiological abnormalities (central bronchiectasis, recurrent pulmonary infiltrates, mucus impaction, mosaic attenuation and pleuropulmonary fibrosis) should be considered in vulnerable patient populations. The initial treatment of ABPA is oral steroids. Antifungals are used as adjunctive therapy in steroid dependent patients or in those with high degrees of fungal colonization.

**Key words:** bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este printre cauzele rare de bronșiectazii non-fibroză chistică (NFC), cea mai comună prezentare clinică fiind un pacient cu astm atopic, în a patra decadă a vieții, cu exacerbări frecvente cu tuse și expectorație intermitentă, în pofida terapiei administrate. Atât ghidul nou al Societății Europene de Respiriologie (ERS) pentru managementul pacienților adulți cu bronșiectazii [1], cât și cel anterior al Societății Toracice Britanice (BTS) [2] recomandă efectuarea obligatorie a testelor de *screening* pentru ABPA (Ig E totale, Ig G anti *Aspergillus fumigatus* și IgE anti *Aspergillus fumigatus*) la toți pacienții cu bronșiectazii primar depistați. Dar adeseori, în practică, după cum au demonstrat-o și unele evaluări de implementare a recomandărilor din ghiduri în Marea Britanie [3], aceste recomandări sunt ignorate. În lipsa unor elemente patognomonice de diagnostic ABPA riscă să fie sub- sau supra-diagnosticată, multe cazuri de ABPA pot fi omise, fiind catalogate ca și “astm bronșic necontrolat” sau “parțial controlat”. Un astm nedagnosticat (sub masca unui pacient cu bronșită cronică sau bronhopneumopatie cronică obstructivă), atunci când se vor determina bronșiectaziile la examenul imagistic, la fel ar fi o cauză de dificultăți de diagnostic pentru pacienții cu ABPA (în special în țările cu acces limitat la testele diagnostice de identificare a sensibilizării la *Aspergillus*).

Căile aeriene ale omului sunt expuse constant la diverse specii de *Aspergillus*, cu inhalarea zilnică a sute de spori. Aceștia sunt inofensivi, de regulă, pentru o gazdă imunocompetentă [4]. Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* sunt numite aspergiloze [5, 6]. Din cele aproximativ 250 de specii de *Aspergillus*, 34 au fost asociate cu patologii umane [6, 7]. *A. fumigatus* este cea mai frecventă specie ce cauzează boli pulmonare [5]. Aspergiloza bronho-pulmonară este cauzată de inhalarea sporilor de *Aspergillus spp.*, mai frecvent fiind *Aspergillus fumigatus*, deși manifestări clinice și radiologice similare au fost descrise și pentru alți fungi [8]. Prezența defectelor anatomice sau imunologice, cum ar fi cele din bronșiectazii, va determina o serie de patologii asociate fungilor, de la colonizare asimptomatică a căilor respiratorii la

sensibilizare fungică, ABPA, aspergiloză pulmonară cronică sau aspergiloză pulmonară invazivă (*figura 1*). Manifestările clinice sunt în mare măsură determinate de integritatea țesutului pulmonar [5], cât și de răspunsul imun înăscut și dobândit al individului ce inhalează sporii [8, 9], care poate fi de tip alergic, local sau invaziv (până la diseminare sistemică) [5].

Diagnosticarea unui număr tot mai mare de cazuri cu aspergiloză a sistemului respirator se datorează atât perfecționării metodelor de diagnostic, cât și creșterii prevalenței bolilor pulmonare cronice și a tratamentelor sistemice cu citostatice, glucocorticoizi, a terapierii biologice cu agenți moleculari țintiți. ABPA în majoritatea cazurilor e diagnosticată la pacienții cu astm bronșic sau cu fibroză chistică, colonizarea cu *A. fumigatus* asigurând o sursă constantă de antigen [10].

Prevalența ABPA printre pacienții cu astm bronșic este estimată a fi de 1-2 % (deși sunt studii care relatează până la 28%) și 7%-14% printre pacienții cu astm corticodependent. Deși poate apărea oricând în evoluție, pacienții au, în medie, un istoric de 5-10 ani de boală [7]. Printre pacienții cu fibroză chistică (FC) prevalența ABPA variază de la 2% la 15%, fiind mai mare la cei cu atopii [10-13].

ABPA potențează deteriorarea funcției pulmonare și crește numărul de exacerbări atât la pacienții cu FC, cât și la cei cu bronșiectazii [14, 15], însă mai urmează de stabilit dacă prezența *A. fumigatus* și dezvoltarea ABPA sunt o cauză sau o consecință a deteriorării funcției pulmonare.

Patogenia ABPA este insuficient elucidată. Sunt generate mai multe tipuri de răspunsuri imune, atât de tip imediat (mediate IgE), cât și reacții întârziate tip III (Arthus), prin complexe imune cu activarea căii alternative a complementului și uneori reacții de tip IV (fiind rare sunt considerate necaracteristice) cu apariția secundară de granuloame [10, 16, 17]. Sporii de *Aspergillus*, înglobați în sputa vâscoasă, colonizează căile respiratorii ale pacienților susceptibili cu astm bronșic. După colonizare, conidiile acestor specii termotolerante, pot germina în interiorul căilor respiratorii și forma hife ce determină secreția enzimelor proteolitice care mediază eliberarea de citokine

proinflamatorii [16]. Ca răspuns are loc producerea de anticorpi policlonali, manifestată prin creşterea titrului IgE totale şi a anticorpilor *Aspergillus* - specifici tip IgE, IgG şi IgA. La pacienţii cu ABPA, spre deosebire de pacienţii cu aspergiloză invazivă, a fost documentată *in vitro* creşterea sintezei IgE de către limfocitele B. Răspunsul imun este mediat celular de celule T helper (Th2), fapt evidenţiat prin creşterea interleukinelor IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Un astfel de răspuns umoral şi celular puternic, demonstrează că pacientul este imunocompetent şi dispune de un sistem de apărare activ împotriva fungilor invazivi [10, 16].

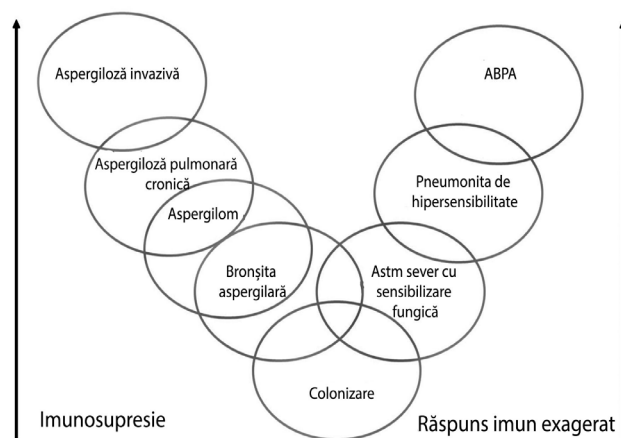


Figura 1. Potențialul patogenetic al speciilor de *Aspergillus* [18]

Mecanismele prin care sensibilizarea la *A. fumigatus* condiționează dezvoltarea ABPA și prin care ABPA la rândul său condiționează dezvoltarea bronșiectaziilor nu sunt definitiv elucidate, dar se presupune ipoteza că acestea sunt rezultatul remodelării căilor respiratorii ca urmare a unui proces inflamator de lungă durată susținut de expunerea continuă la *A. fumigatus* [19]. Inflamația cronică determină hipersecreție de mucus, leziuni ale peretelui bronșic, alterarea clearance-ului ciliar, ce condiționează formarea dopurilor de mucus și dezvoltarea bronșiectaziilor [10, 16, 18, 19].

Morfologic bronșiile apar dilatate la nivel segmentar și subsegmentar, elementele cheie fiind impactarea bronșiilor cu dopurilor de mucus, care conțin hife ale speciilor de *Aspergillus* și eozinofile.

ABPA apare mai frecvent la adultul tânăr (20-40 ani), clinic fiind semnalată de exacerbări frecvente, agravarea simptomelor și necesitatea corticosteroizilor sistemici pentru controlul bolii. Simptomele includ tuse și dispnee, expectorație de spută purulentă și/sau dopuri de mucus maronii, wheezing, hemoptizie (40%), fatigabilitate, febră (până la 38,5° C – 80%).

Necesitatea unor criterii bine definite pentru dia-

gnosticarea ABPA a fost subiectul mai multor publicații pe parcursul ultimelor decenii [20]. ABPA a fost descrisă pentru prima dată de Hinson în 1952 [21], ulterior Pepys și col. au adus contribuții importante la definirea acestei afecțiuni, cunoscută și ca boala Hinson-Pepys [22]. În 1977 Rosenberg și col. au propus criteriile de diagnostic, clasificate în majore și minore, iar diagnosticul de ABPA fiind catalogat ca „cert” sau „probabil” [23], iar în 1982 Patterson și col. propun stadializarea ABPA [24].

Imagistica ocupă un loc important în diagnosticul patologiilor pulmonare acute și cronice, iar ABPA nu este o excepție. Radiografia toracică poate oferi informații utile prin posibilitatea vizualizării consolidărilor pulmonare și a semnelor suspecte de bronșiectazii (figura 2 B) și monitorizarea în timp a leziunilor pulmonare tranzitorii.

Computer tomografia în cupe fine (HRCT) permite vizualizarea mai precisă a leziunilor ireversibile (bronșiectazii, fibroză) cu evidențierea tipului și extinderii acestora (figura 2). Ca și leziuni tranzitorii sunt considerate: infiltratele parahilare, opacități alveolare masive în câmpurile pulmonare superioare și medii, bronhii dilatate cu pereți edemațiați (semnul „șinelor de tramvai”), bronhii impactate cu secreții dense (semnul „degetelor de mână”), atelectaziile segmentare sau lobare. Leziunile ireversibile includ semnele imagistice ale bronșiectaziilor centrale (figura 2) cu structura normală a bronhiilor periferice (opacități liniare paralele ce reprezintă bronșii cu lumen dilatat; opacități inelare - bronșiile dilatate în proiecție transversală), iar în cazurile cu modificări avansate se pot observa cavitația, emfizemul localizat, fibroza pleuropulmonară (mai des cu localizare în câmpurile pulmonare superioare).

Nu există un singur test care ar permite confirmarea diagnosticului. Bronșiectaziile centrale descrise inițial de Scadding [25] și considerate ca și patognomonice pentru ABPA, reprezintă un criteriu important, dar nu sunt întotdeauna prezente la momentul stabilirii diagnosticului. În cazul pacienților astmatici, diagnosticul ABPA are la bază criterii clinice, biologice și imagistice. Greenberger a propus divizarea pacienților în 2 tipuri [15]:

1. **ABPA-S** - pacienții întrunesc criteriile clinice, paraclinice și serologice dar nu au bronșiectazii centrale (**S** - *serological*),
2. **ABPA-CB** - pacienții au criterii diagnostice prezente și bronșiectazii centrale (**CB** - *central bronchiectasis*).

Kumar a propus o a *treia categorie* de pacienți **ABPA-CB-ORF** - în care pacienții întrunesc toate criteriile diagnostice, dar pe lângă bronșiectazii centrale au și alte modificări radiologice: fibroză pulmonară,

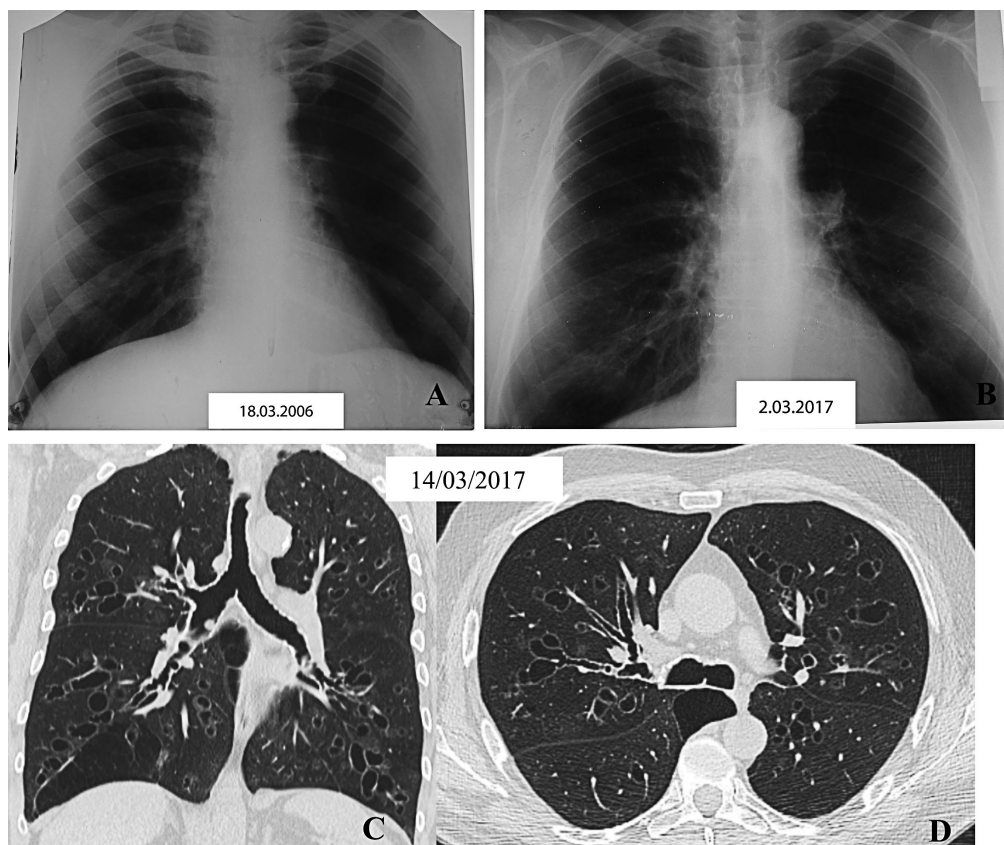


Figura 2. Examenul imagistic al unui pacient de 58 ani, diagnosticat cu ABPA (2017) peste 11 ani de la debutul manifestărilor de astm bronșic (2006), IgE totale – 910 UI/ml, IgE anti *Aspergillus* – 0,62 (N - 0,034). Radiografia în incidență posteroanterioară efectuată în 2017 (B) pune în evidență semnul „șinelor de tramvai”, opacități inelare în cămpurile pulmonare medii și inferioare bilateral, precum și semne ale sindromului de hiperinflație pulmonară, care nu erau pe radiografia din anul 2006 (A). Examenul imagistic prin HRCT toracică (C, D) confirmă prezența bronșiectaziilor centrale cu diferit aspect morfologic (tubulare, varicoase, chistice) și a semnelor de emfizem pulmonar.

emfizem, modificări fibrocavitare și modificări pleurale (**ORF** – *other radiological findings*) [26].

Prezența unor neconcluzente în criteriile Patterson majore și minore (*tabelul 1*) bazate pe manifestări clinice, radiologice și imunologice de diagnostic ale ABPA (indicarea precisă a numărului de criterii majore și minore necesare pentru stabilirea diagnosticului, valoarea *cut-off* pentru IgE totală și pentru eozinofilia sanguină) a mobilizat eforturile experților pentru reevaluarea acestor criterii și în anul 2013 grupul de lucru al Societății Internaționale de Micologie Umană și Animală (*International Society for Human and Animal Mycology - ISHAM*) publică noile criterii de diagnostic al ABPA (*tabelul 2*) [20].

În baza manifestărilor radiologice grupul de lucru al Societății Internaționale de Micologie Umană și Animală (ISHAM) a propus și o nouă clasificare radiologică pentru ABPA:

1) ABPA serologică; 2) ABPA cu bronșiectazii; 3) ABPA cu impactare mucoidă a bronșiilor și 4) ABPA cu fibroză pleuropulmonară cronică.

Dacă în trecut prezența bronșiectaziilor la peri-

feria ariilor pulmonare era considerată ca și criteriu de excludere a ABPA, ulterior studiile au demonstrat că în 33-43% cazuri bronșiectaziile se extind și la periferie [27]. Astfel, experții consideră că bronșiectaziile centrale nu ar trebui considerate ca și criteriu diagnostic, dar ca și o complicație a ABPA [20].

Forma de ABPA fără bronșiectazii, fiind un stadiu mai precoce sau o formă mai discretă de boală, poate deruta clinicianul și amâna stabilirea diagnosticului până la momentul prezenței tuturor criteriilor de diagnostic, iar infiltratele pulmonare tranzitorii pot trece neobservate sau pot fi interpretate ca pneumonii „atipice”.

Testul cutanat la *Aspergillus* este un criteriu diagnostic distinct, poate fi efectuat prin înțepare sau intradermic. Sensibilitatea testului pentru ABPA este de 90%, dar are o specificitate joasă, fiind pozitiv la ¼ dintre pacienții cu astm bronșic și la ¼ dintre cei cu fibroză chistică fără ABPA. Analiza microscopică a sputei poate identifica prezența eozinofilelor și a elementelor fungice (prezența hifelor).

Titrul IgE serice totale va fi crescut semnificativ

**Criterii Rosenberg-Patterson pentru diagnosticul ABPA (1977) [23]****Criterii majore**

1. Accese de obstrucții bronșice (astm)
2. Eozinofilie periferică
3. Teste cutanate pozitive (prick test) la *A. fumigatus*
4. IgE totale în titru crescut
5. Precipitine serice anti *A. fumigatus*
6. Istoric de infiltrate pulmonare (migratorii sau persistente)
7. IgE și/sau IgG specifice *A. fumigatus* în titru crescut în ser
8. Bronșiectazii centrale

**Criterii minore**

1. *Aspergillus fumigatus* identificat în spută (culturi repetate sau microscopie)
2. Istoric de eliminare a "dopurilor" de mucus culoare brună, negricioasă
3. Hiperreactivitate cutanată tardivă (tip Arthus) la *Aspergillus*

la pacienții cu ABPA față de pacienții cu astm bronșic sau cu astm bronșic sever și sensibilizare fungică. Este un test util atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea bolii. Așa cum în criteriile Patterson nu a fost inclus un *cut-off* al IgE totale pentru un diagnostic cert, valoarea acestora a fost un subiect speculativ pe parcursul mai multor ani. Valoarea IgE era raportată în diferite unități de măsură, fapt ce la fel a condiționat interpretări eronate (1UI/ml=2,4 ng/ml; 1000 ng/ml=417 UI/ml). Patterson în studiile sale a sugerat un *cut-off* >2500 ng/ml (>1042UI/ml) și a

propus ca și criteriile IgE <1000 ng/ml – ABPA probabil exclus, iar IgE >2500 ng/ml (833UI/ml) - ABPA confirmat. Cu toate acestea ulterior a fost citat ca și *cut-off* IgE >1000 ng/ml. Astfel că unii cercetători au utilizat *cut-off* IgE 417 IU/ml, iar alții de 1000 UI/ml. Experții grupului de lucru [20] sugerează introducerea în noul ghid a unui *cut-off* de 1000 UI/ml, considerând că un *cut-off* sub 500 UI/ml va condiționa supradiagnosticarea ABPA, deoarece așa titru al Ig E este caracteristic și pentru astmul sever și pentru astmul cu sensibilizare la fungi (SAFS).

**Criteriile noi de diagnostic al ABPA propuse și publicate de grupul de lucru al Societății Internaționale de Microbiologie Umană și Animală (ISHAM) 2013[20]****Condiții predispozante**

- Astm bronșic
- Fibroză chistică

**Criterii obligatorii (ambele obligator prezente)**

- Teste cutanate pozitive la *A. fumigatus* sau nivel crescut de IgE anti *A. fumigatus*
- IgE totale majorate (> 1000 UI/ml)\*

**Alte criterii (cel puțin două din trei)**

- IgG anti *A. fumigatus* în titru crescut în ser
- Imagistic prezența opacităților pulmonare caracteristice pentru ABPA\*\*
- Eozinofilie periferică >500/microL la pacienții fără tratament steroidian (poate fi în anamneză)

**NB:**

\*Dacă pacientul întrunește toate criteriile un titru de IgE totale sub 1000 UI/ml poate fi acceptat.

\*\*Leziunile imagistice caracteristice pentru ABPA pot fi tranzitorii (consolidări, noduli, șine de tramvai, semnul degetelor de mână, opacități migratorii) sau permanente (opacități liniare paralele, opacități inelare, bronșiectazii, fibroză pleuropulmonară)



Diagnosticul de ABPA necesită și prezența unui titru sporit al IgG și/sau IgE anti *Aspergillus* (Tabelul 2), fiind sugerat un *cut-off* IgE anti *Aspergillus* peste 0,35 kUA/L[20].

Tratamentul ABPA include evitarea, pe cât posibil, a contactului cu sporii, re-evaluarea tratamentului fibrozei chistice sau a astmului bronșic, utilizarea terapiei antiinflamatorii (corticosteroizi sistemici – mai multe scheme de dozare fiind sugerate) pentru suprimarea activității imune, și a medicamentelor antifungice în scopul reducerii încărcăturii fungice în căile aeriene.

Scopul tratamentului este obținerea controlului astmului, prevenirea și tratamentul exacerbărilor, stoparea progresării bronșiectaziilor și prevenția aspergilozei pulmonare cronice [20].

### Bibliografie

- POLVERINO E., GOEMINNE PC., MCDONNELL MJ., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. In: *Eur Respir J*, 2017; 50(3).
- PASTEUR MC., BILTON D., AND HILL AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. In: *Thorax*, 2010; 65 Suppl 1: p. i1-58.
- HILL AT., ROUTH C., AND WELHAM S. National BTS bronchiectasis audit 2012: is the quality standard being adhered to in adult secondary care? In: *Thorax*, 2014; 69(3): p. 292-4.
- CHOTIRMALL SH., AL-ALAWI M., MIRKOVIC B., et al. Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response. In: *Biomed Res Int*, 2013; p. 723129.
- KOUSHA M., TADI R., AND SOUBANI AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. In: *Eur Respir Rev*, 2011; 20(121): p. 156-74.
- Barnes P. MK. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. In: *Infect Dis Clin North Am.*, 2006; 20(3): p. 545-61
- THOMPSON GR., PATTERSON TF. Pulmonary Aspergillosis. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2008; 29(02): p. 103-110.
- GODET C., PHILIPPE B., LAURENT F., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. In: *Respiration*, 2014; 88(2): p. 162-74.
- DENNING DW., RINIOTIS K., DOBRASHIAN R., et al. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. In: *Clin Infect Dis*, 2003; 37 Suppl 3: p. S265-80.
- SHAH A., PANJABI C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. In: *Eur Respir Rev*, 2014; 23(131): p. 8-29.
- PATTERSON K., STREK ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Proc Am Thorac Soc*, 2010; 7(3): p. 237-44.
- AGARWAL R., CHAKRABARTI A., SHAH A., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. In: *Clin Exp Allergy*, 2013; 43(8): p. 850-73.
- STEVENS DA., MOSS RB., KURUP VP., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. In: *Clin Infect Dis*, 2003; 37 Suppl 3: p. S225-64.
- KRAEMER R., DELOSEA N., BALLINARI P., et al. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174(11): p. 1211-20.
- GREENBERGER PA., MILLER TP., ROBERTS M., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. In: *Ann Allergy*, 1993; 70(4): p. 333-8.
- WARK P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. In: *Respir Med*, 2004; 98(10): p. 915-23.
- Kurup VP. Immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2000; 42(4): p. 225-37.
- MAIZ L., NIETO R., CANTON R., et al. Fungi in Bronchiectasis: A Concise Review. In: *Int J Mol Sci*, 2018; 19(1).
- CHOTIRMALL SH., MARTIN-GOMEZ MT. Aspergillus Species in Bronchiectasis: Challenges in the Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Airways. In: *Mycopathologia*, 2018; 183(1): p. 45-59.
- AGARWAL R., CHAKRABARTI A., SHAH A., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. In: *Clin Exp Allergy*, 2013; 43(8): p. 850-73.
- HINSON KF., MOON AJ., AND PLUMMER NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. In: *Thorax*, 1952; 7(4): p. 317-33.
- MCCARTHY DS., PEPYS J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Clinical immunology. 2. Skin, nasal and bronchial tests. In: *Clin Allergy*, 1971; 1(4): p. 415-32.
- ROSENBERG M., PATTERSON R., MINTZER R., et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Ann Intern Med*, 1977; 86(4): p. 405-14.
- PATTERSON R., GREENBERGER PA., RADIN RC., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. In: *Ann Intern Med*, 1982; 96(3): p. 286-91.
- SCADDING J. The bronchi in allergic aspergillosis. In: *Scand J Respir Dis*, 1967; 48: p. 372-377.
- KUMAR R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. In: *Chest*, 2003; 124(3): p. 890-2.
- AGARWAL R., KHAN A., GARG M., et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *World J Radiol*, 2012; 4(4): p. 141-50.

## EFICACITATEA INHIBITORULUI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI II PERINDOPRIL ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BPOC

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cerc., Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.  
Valentina SCALEȚCHI, dr. în șt. med., conf. cerc., Ana MOSCOVCIUC, dr. în șt. med., conf. cerc.  
Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cerc., Diana CONDRĂȚCHI, Tatiana COLUN

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

e-mail: kim612003@mail.ru

### Rezumat

*Scopul:* Studiarea eficacității utilizării inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei Perindopril în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționale a respirației pulmonare și presiunii sistolice și medii în artera pulmonară la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice (BPOC).

*Materiale și metode:* Au fost examinați 31 de pacienți (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II și 10 - cu D/D) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC, vârsta medie  $52,5 \pm 4,14$  ani și durata maladiei  $14,2 \pm 7,4$  ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu perindopril, doză medie  $2,9 \pm 1,5$  mg, utilizând spirometrie, ECG standard și Ecocardiografie cu Doppler.

*Rezultate:* Analiza eficacității utilizării Perindoprilului n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv. Creșterea semnificativă a permeabilității bronșiale paralel cu reducerea considerabilă presiunii sistolice și medii în artera pulmonară - au fost relevate după tratamentul efectuat.

*Concluzii:* Perindopril este bine tolerat și înalt efectiv în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC (II>ID>DD).

**Cuvinte-cheie:** BPOC, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, Perindopril, I/D polimorfismul genei ACE, hipertensiune pulmonară.

### Summary. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

*Purpose:* Evaluation of effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) Perindopril on pulmonary hypertension in ACE subtypes in patients with regard to I/D polymorphism of ACE in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

*Material and methods:* There were investigated 31 patients (II=10, ID=11, DD=10), mean age  $52,5 \pm 4,14$  years with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with Perindopril, mean dose  $2,9 \pm 1,5$  mg once-daily, using spirometry, standard ECG and Ecocardiography with Doppler.

*Results:* There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment. Considerable significant decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure - were observed after short-term treatment with Perindopril.

*Conclusions:* Thus, Perindopril is well-tolerated and high effective in pulmonary hypertension control in patients with moderate to severe forms of COPD (II>ID>DD).

**Key-words:** COPD, angiotensin converting enzyme inhibitors, Perindopril, I/D polymorphism of ACE gene, pulmonary hypertension.

### Резюме. Эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента Периндоприла в контроле легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ

*Цель:* Изучить безопасность применения и влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Периндоприла на давление в легочной артерии и параметры внешнего дыхания с учетом I/D полиморфизма гена АПФ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

*Материалы и методы:* Обследован 31 пациент (II=10, ID=11, DD=10), с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени тяжести (согласно GOLD), среднего возраста  $50,5 \pm 4,4$  года и давностью заболевания  $14,2 \pm 7,4$  года, с использованием спирометрии и ЭхоКГ с Допплер - исходно и после 5 недель лечения Периндоприлом в средней суточной дозе  $2,9 \pm 1,5$  мг.

*Результаты:* Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхообструктивного синдрома. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего давления в легочной артерии.

*Выводы:* Ингибитор АПФ Периндоприл наряду с существенным улучшением функциональных показателей

легких, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего давления в легочной артерии у пациентов с ХОБЛ (II>ID>DD).

**Ключевые слова:** ХОБЛ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, Периндоприл, I/D полиморфизм гена АПФ, легочная гипертензия.

**Introducere.** Prevalența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este în creștere rapidă la nivel mondial: dacă în anul 1990 BPOC se plasa pe locul al doisprezecelea în structura morbidității, actualmente experții OMS estimează, că până în anul 2020 ea se va deplasa printre primele cinci, după patologii, cum ar fi cardiopatie ischemică, depresie, leziuni cauzate de accidente rutiere și afecțiuni cerebrovasculare. Hipertensiunea pulmonară (HP) - conform pronosticului, este o complicație nefavorabilă a pacienților cu BPOC [1, 2].

Una din problemele cheie a medicinei genetice o constituie studierea extinderii polimorfismului genelor, care aduce o contribuție în patogeneza, dezvoltarea și progresarea insuficienței cardiace cronice congestive (ICC). De polimorfismul genelor depinde pronosticul bolii, precum și posibilitatea ajustării terapiei individuale la fiecare pacient în parte. Mai mult ca atât, acest aspect de perspectivă este legat cu posibilă stratificare a riscului genetic, stabilirea tacticii administrării și pronosticului dezvoltării complicațiilor la pacienții până la dezvoltarea manifestărilor clinice.

Din momentul descoperirii I/D polimorfismului genei enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) s-au expus ipoteze despre posibila asociere cu eficacitatea inhibitorilor ACE. Studiile au demonstrat, ca I/D polimorfismul genei ACE poate determina eficacitatea medicamentelor, al căror mecanism de acțiune este asociat cu activitatea scăzută a RAAS, și (sau) utilizate pentru maladiile în patogeneza cărora este hiperactivarea RAAS. Printre aceste medicamente sunt unele inhibitorii ACE,  $\beta$ -adrenoblocantele selective, antagoniștii de aldosteronă și sartanele [3, 4, 9].

Legătura pozitivă dintre D-alele genei ACE și masa miocardului VS crescută a fost dovedită în cercetările N. Iwai, M. Pontermoni [5, 6]. Este demonstrat, că la pacienții - purtători de DD-genotip diametrul telediastolic a VS și masa miocardului a VS, veridic depășesc parametrii similari la purtătorii II genotipului și prezintă rezultate mai reduse a funcției diastolice a VS [7]. Rezultate identice sunt prezentate în studiile publicate în anii 1997-2017 la persoanele cu cardiomiopatie dilatativă, homozigoți după D-alela, unde a fost evidențiată o creștere veridică a masei miocardului VS și un risc sporit de deces ca la pacienții cu alte genotipuri genei ACE. Interconexiunea dintre D-alela și nivelul fermentului ACE în premieră a fost prezentată de B. Rigat [7], apoi găsind confir-

mare în alte studii. Prin aceasta se explică cauza afecțiunii mai pronunțate a VS la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă cu genotipul DD a genei ACE. Studiul a demonstrat influența IEC a AT II *lisinopril* asupra remodelării VS independent de polimorfismul genei ACE. Este confirmat, că dinamica leziunilor lineare mai semnificativă ca și fracția de ejeție a VS s-a observat la pacienții cu genotipul DD în comparație cu pacienții cu genotipul ID și II a genei ACE. H. Kanazawa a demonstrat, că la pacienții cu BPOC și genotipul DD, în comparație cu pacienții cu genotipul ID și II a genei ACE, răspunsul la tratament cu *captopril*, scăderea PMAP și toleranța la efort fizic au fost considerabil diminuate [8]. Paralel, la pacienții cu BPOC și genotipul DD s-a constatat cele mai înalte valori ale rezistenței pulmonare vasculare, diametrului telediastolic a VD, PMAP și concentrației lactatului seric după efortul fizic.

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a perindoprilului asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și mecanicii respirației în funcție de I/D polimorfismul genei ACE la pacienții cu BPOC. Aceste circumstanțe au determinat scopul și obiectivele acestui studiu.

**Scopul.** Studierea inofensivității și eficacității utilizării inhibitorului ACE *Perindopril (P)* în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționali a respirației pulmonare și presiunii sistolice și medii în artera pulmonară la pacienți cu BPOC.

**Materiale și metode.** Au fost examinați 31 de pacienți (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II și 10 - cu DD) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 50,5 $\pm$ 4,34 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2 $\pm$ 7,5 ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu IEC perindopril (Prestarium, „Servier”, Franța) cu doză 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,9 $\pm$ 1,5 mg).

Pentru determinarea I/D polimorfismului genei ACE a fost utilizată reacția polimerazică în lanț, ADN genomic a fost extractat din leucocitele sângelui periferic conform metodei standard. A fost efectuată prelevarea și cercetarea a 2-3 ml de sânge venos în colector cu EDTA (etilendiamintetra-acetat).

**Grupul de control:** 30 de pacienți, după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală

a BPOC, au fost externați din spital și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: *spirometrie* (expirograma maxima și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); electrocardiograma standard, *Ecocardiografia cu Doppler* (pentru aprecierea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară) - inițial și după tratament cu perindopril.

Presiunea sistolică în AP (PAPs) a fost calculată după formula dedusă din nomograma lui L. Burstin:  $PAPs = TRI + FCC - 107,5$ , unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept (Kitabatake A.) [10]:  $\text{Log } 10(\text{PMAP}) = 2,8(\text{AT}/\text{RVET}) + 2,4$ , unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec), RVET - perioada de ejecție a ventriculului drept (msec).

**Rezultatele și discuții.** *Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (ID genotip).*

Au fost examinați inițial și după tratament 10 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform GOLD), cu vârsta de 46-64 ani (media  $50,5 \pm 3,44$  ani) și vechimea maladiei de bază de 7-15 ani (media  $11,2 \pm 5,5$  ani), pentru care au urmat 5 săptămâni de tratament cu perindopril în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie  $2,6 \pm 1,2$  mg).

Analiza inofensivității și eficacității utilizării perindoprilului la pacienții cu BPOC nu a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tab. 1): au crescut cu 12,36% valorile capacității vitale forțate ( $p < 0,05$ ), cu 6,93% - volumul expirator maxim pe secundă ( $p < 0,05$ ). Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate ( $FEF_{25-75}$ ), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ) - cu 6,87%, 4,79% și respectiv 1,78% ( $p > 0,05$ ).

**Ecocardiografia cu Doppler** a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD -  $30,93 \pm 2,24$  mm cu variațiile între 27,0 și 37,2 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD -  $5,14 \pm 1,2$  mm, cu variațiile între

4,5-6,4 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior al ventriculului stâng -  $1,34 \pm 0,07$  mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză).

Tabelul 1

**Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu P (ID genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	$\Delta$ (%)	p
FVC, %	<b>58,14<math>\pm</math>12,66</b>	<b>70,50<math>\pm</math>22,45</b>	+ 12,36	0,033
FEV <sub>1</sub> , %	<b>52,04<math>\pm</math>11,22</b>	<b>58,97<math>\pm</math>15,72</b>	+ 6,93	0,047
PEF, %	33,13 $\pm$ 11,54	37,92 $\pm$ 11,02	+ 4,79	0,070
FEF <sub>25-75</sub> , %	17,15 $\pm$ 7,22	24,02 $\pm$ 12,42	+ 6,87	0,032
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	48,24 $\pm$ 11,05	50,02 $\pm$ 14,11	+ 1,78	0,640

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după 5 săptămâni de tratament cu *prestarium* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (Tab. 2). Fenomenul acesta se explică prin durată scurtă a tratamentului efectuat necesar pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresarea hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD. Sunt necesare cel puțin 7-12 luni de tratament.

Tabelul 2

**Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu P (ID genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	30,93 $\pm$ 2,24	30,45 $\pm$ 3,32	0,772
Peretele anterior al VD, mm	5,14 $\pm$ 1,20	5,08 $\pm$ 0,72	0,570
DTD al VS, mm	52,20 $\pm$ 3,11	52,0 $\pm$ 4,21	0,072
PSAP, mmHg	<b>39,86<math>\pm</math>3,45</b>	<b>34,43<math>\pm</math>3,74</b>	<b>0,048</b>
PMAP, mmHg	<b>27,34<math>\pm</math>2,14</b>	<b>22,32<math>\pm</math>2,08</b>	<b>0,043</b>
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	<b>104,05<math>\pm</math>11,07</b>	<b>118,98<math>\pm</math>11,12</b>	0,024
Diametrul AP, mm	21,70 $\pm$ 1,24	21,75 $\pm$ 1,50	0,348
Fracția de ejecție a VS, %	<b>62,54<math>\pm</math>5,35</b>	<b>75,54<math>\pm</math>4,92</b>	0,114
Raport VD/VS	0,52 $\pm$ 0,06	0,52 $\pm$ 0,09	0,217

Prezintă un interes practic dinamica semnificativă a presiunii sistolice (PSAP), medii (PMAP) în AP și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP) după tratamentul cu *prestarium* (Tab. 2). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la  $39,86 \pm 3,45$  mmHg inițial până la  $34,43 \pm 3,74$  mmHg ( $p < 0,05$ ) după tratament; presiunea medie în AP s-a redus - de la  $27,34 \pm 2,14$  mmHg până la  $22,32 \pm 2,08$  ( $p < 0,05$ ), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP -  $104,05 \pm 11,07$  msec până la  $118,98 \pm 11,12$  msec

( $p < 0,05$ ), ceea ce este o evoluție foarte favorabilă pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

*Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (II genotip)*

Au fost examinați inițial și după tratament 11 pacienți cu II genotip (8 bărbați și 3 femei) cu vârsta de 47-60 ani (media  $54,4 \pm 3,12$  ani) și vechimea maladiei de bază de 7-11 ani (media  $8,6 \pm 3,4$  ani), care au urmat 5 săptămâni de tratament cu P în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie  $3,6 \pm 1,5$  mg).

Ca și în lotul pacienților cu genotipul ID, analiza siguranței și eficacității utilizării perindoprilului la pacienții cu BPOC și genotipul II nu a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament cu perindopril. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tab. 3): au crescut cu 2,6% valorile capacității vitale forțate ( $p > 0,05$ ), cu 7,9% - volumul expirator maxim pe secundă ( $p < 0,05$ ).

Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate ( $FEF_{25-75}$ ), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ) - cu 3,1%, 2,1% și respectiv 2,1% ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 3

**Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu P (II genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	$\Delta$ (%)	p
FVC, %	$67,2 \pm 11,36$	$69,8 \pm 14,56$	+ 2,6	0,077
$FEV_1$ , %	<b><math>49,6 \pm 7,62</math></b>	<b><math>57,5 \pm 10,12</math></b>	+ 7,9	<b>0,048</b>
PEF, %	$33,6 \pm 10,18$	$35,7 \pm 9,96$	+ 2,1	0,084
$FEF_{25-75}$ , %	$21,7 \pm 5,24$	$24,8 \pm 12,11$	+ 3,1	0,058
$FEV_1/FVC$ , %	$47,6 \pm 11,34$	$49,7 \pm 12,40$	+ 2,1	0,089

**Ecocardiografia cu Doppler** a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD -  $30,0 \pm 3,22$  mm cu variațiile între 26,0 și 36 mm) cu valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD ( $4,8 \pm 1,34$  mm, cu variațiile între 3,3 și 5,4 mm). Hipertrofia ușoară a peretelui posterior ai VS ( $1,3 \pm 0,24$  mm) s-a relevat la pacienții cu HTA asociată cu BPOC. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratamentul cu *perindopril* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (Tab. 4).

Tabelul 4

**Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu perindopril (II genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	$30,4 \pm 5,96$	$28,9 \pm 5,76$	0,065
Peretele anterior al VD, mm	$4,9 \pm 1,88$	$4,7 \pm 1,80$	0,692
DTD al VS, mm	$50,7 \pm 5,75$	$44,8 \pm 5,94$	0,050
PSAP, mmHg	<b><math>44,8 \pm 5,82</math></b>	<b><math>33,7 \pm 4,54</math></b>	<b>0,032</b>
PMAP, mmHg	<b><math>27,4 \pm 2,24</math></b>	<b><math>22,0 \pm 1,78</math></b>	<b>0,047</b>
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	<b><math>108,8 \pm 11,44</math></b>	<b><math>125,9 \pm 10,70</math></b>	<b>0,036</b>
Diametrul AP, mm	$22,4 \pm 1,20$	$21,6 \pm 1,44$	0,460
Fracția de ejecție a VS, %	$59,1 \pm 6,96$	$61,0 \pm 4,72$	0,355
Raport VD/VS	$0,5 \pm 0,08$	$0,5 \pm 0,06$	0,346

După tratamentul cu perindopril la pacienții cu II genotip s-a constatat dinamica considerabilă a PSAP (-11,2 mmHg), PMAP (-4,6 mmHg) și a TAFP (+17,1 msec) (Tab. 4). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la  $44,8 \pm 5,82$  mmHg inițial până la  $33,7 \pm 4,54$  mmHg ( $p < 0,05$ ) după tratament; presiunea medie în AP s-a redus - de la  $27,4 \pm 2,24$  mmHg până la  $22,0 \pm 1,78$  ( $p < 0,05$ ), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP -  $108,8 \pm 11,44$  msec până la  $125,9 \pm 10,70$  msec ( $p < 0,05$ ).

*Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (DD genotip)*

Au fost examinați inițial și după tratament 10 pacienți cu DD genotip - bărbați cu vârsta de 45-62 ani (media  $52,2 \pm 4,22$  ani) și vechimea maladiei de bază de 9-13 ani (media  $10,4 \pm 4,7$  ani), pentru care au urmat perindopril în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie  $3,5 \pm 1,8$  mg).

Ca și în lotul pacienților cu genotipul ID, analiza siguranței și eficacității utilizării perindoprilului la pacienții cu BPOC și genotipul DD nu a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament cu perindopril. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tab. 5): au crescut cu 1,2% valorile capacității vitale forțate ( $p > 0,05$ ), cu 5,2% - volumul expirator maxim pe secundă ( $p < 0,05$ ). Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate ( $FEF_{25-75}$ ), a debitului ex-

pirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau ( $FEV_1/FVC$ ) - cu 2,8%, 2,7% și respectiv 1,8% ( $p>0,05$ ).

Tabelul 5

#### Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu P (DD genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	$\Delta$ (%)	p
FVC, %	66,5±12,35	67,7±12,43	+ 1,2	0,066
$FEV_1$ , %	<b>60,4±10,36</b>	<b>65,6±12,70</b>	+ 5,2	<b>0,044</b>
PEF, %	34,2±12,50	36,9±13,94	+ 2,7	0,076
$FEF_{25-75}$ , %	19,5±7,20	22,3±11,34	+ 2,8	0,068
$FEV_1/FVC$ , %	49,3±10,87	51,1±15,45	+ 1,8	0,645

**Ecocardiografia cu Doppler** a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - 30,8±3,25 mm cu variațiile între 26 și 35 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD - 4,8±1,74 mm, cu variațiile între 4,1 și 6,6 mm), hipertrofia ușoară a peretelui posterior ventriculului stâng - 1,3±0,18 mm, la pacienții cu HTA asociată (Tab. 6).

Tabelul 6

#### Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul cu P (DD genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	30,8±3,25	29,84±3,14	0,796
Peretele anterior al VD, mm	4,8±1,34	4,78±0,92	0,642
DTD al VS, mm	52,8±4,76	52,9±5,25	0,087
PSAP, mmHg	<b>41,0±5,78</b>	<b>36,8±3,56</b>	<b>0,045</b>
PMAP, mmHg	<b>26,7±2,11</b>	<b>22,3±1,67</b>	<b>0,044</b>
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	<b>106,5±10,11</b>	<b>120,7±10,42</b>	<b>0,028</b>
Diametrul AP, mm	22,5±1,77	21,9±1,46	0,346
Fracția de eiecție a VS, %	50,4±7,55	51,84±6,70	0,235
Raport VD/VS	0,5±0,08	0,5±0,01	0,314

După tratamentul cu perindopril s-a constatat dinamica semnificativă a PSAP, PMAP și a TAFP (Tab. 6). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la 41,0±5,78 mmHg inițial până la 36,8±3,56 mmHg ( $p<0,05$ ) după tratament; presiunea medie în AP s-a redus - de la 26,7±2,11 mmHg până la 22,3±1,67 ( $p<0,05$ ), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP - 106,5±10,11 msec până la 120,7±10,42 msec ( $p<0,05$ ).

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard efectuat în grupul de control nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive neînsemnate (Tab. 7). De menționat este faptul, că la momentul examenului re-

petat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

Tabelul 7

#### Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard în grupul de control (n=30)

Indicii	Inițial	După tratament	p
DTD al VD, mm	32,2±2,35	32,3±3,11	0,35
Peretele anterior al VD, mm	5,2±1,1	5,3±0,96	0,53
DTD al VS, mm	52,5±4,25	53,1±3,78	0,078
Presiunea sistolică în AP, mmHg	44,0±5,12	44,1±5,47	0,35
Presiunea medie în AP, mmHg	26,5±5,70	26,3±5,05	0,35
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	114,0±14,34	113,2±11,43	0,122
Diametrul AP, mm	22,1±1,24	22,1±1,62	0,115
Fracția de eiecție a VS, %	58,7±6,56	57,9±5,22	0,24
Raportul VD/VS	0,5±0,09	0,5±0,09	0,344

#### Concluzii

1. La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică evoluție moderat - severă utilizarea inhibitorului ACE perindopril la toate trei I/D genotipuri nu provoacă agravarea permeabilității bronșiale.

2. Tratamentul de scurtă durată cu perindopril considerabil reduce presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar la pacienții cu II și ID genotipuri (II>ID>DD).

3. Perindopril semnificativ ameliorează funcția endotelială vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, reduce rezistența bronhială totală și considerabil crește toleranța la efort fizic la toate trei ID genotipuri, ce este foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu afecțiuni grave bronho-obstructive.

#### Bibliografie

- Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management*. Respiration, 2002;7:3-13.
- Galie, N., Torbicki, A., Barst, R. et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2004;25:2243-2278.
- Castellon, R., Hamdi, HK. *Demystifying the ACE polymorphism: from genetics to biology*. *Curr Pharm Des*, 2007;13:1191-1198.
- Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary*

disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration*, 2002;7:3-13.

5. Iwai, N., Ohmichi, N., Nakamura, Y. et al. *DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy*. *Circulation*, 1994;90:2622-2628.

6. Pontermoni, M., Sofia, A., Tirota, A. et al. *The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension*. *J Am. Soc Nephrol.*, 1996;7:2550-2558.

7. Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P. et al. *PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxy peptidase I)*. *Nucleic Acids Res*, 1992;20:1433.

8. Kanazawa, H., Otsuka, T., Hirata, K. et al. *Association between the angiotensin converting enzyme gene poly-*

*morphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Chest*, 2002;121:697-701.

9. Ceconi, C., Francolini, G., Olivares, A., Comini, L., Bachetti, T., Ferrari, R. *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE*. *Eur J Pharmacol.*, 2007;577:1-6.

10. Kitabatake, A., Inoue, M., Asao M. et. al. *Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique*. *Circulation*, 1983; 68:302-309.

11. Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet*, 1992;340:1111-1115.

## EFICACITATEA PERINDOPRILULUI ASUPRA FUNCȚIEI ENDOTELIALE VASCULARE ȘI PARAMETRIILOR FUNCȚIONALI A RESPIRAȚIEI PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

**Constantin MARTÎNIUC**, dr. hab. în șt. med., conf. cerc.

**Sergei PISARENCO**, dr. hab. în șt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

*e-mail: kim612003@mail.ru*

### Rezumat

*Scopul:* Studiarea eficacității utilizării inhibitorului enzimei de conversie a angiotenzinei II (ACE) Perindopril (P) în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționali a respirației pulmonare, funcției endoteliale (FE) vasculare, capacității de difuzie pulmonare pentru CO (DLCO) și toleranței la efort fizic pacienți cu BPOC.

*Materiale și metode:* Au fost examinați 31 pacienți (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II și 10 - cu DD) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC, vârsta medie 52,5±4,14 ani și durata maladiei 14,2±7,4 ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu P (doză medie 2,9±1,5 mg), utilizând bodipletismografie, Duplex arterelor brahiocefalice (estimarea FE) și cicloergometrie.

*Rezultate:* Analiza eficacității utilizării P a relevat ameliorarea semnificativă a funcției endoteliale vasculare și DLCO paralel cu creșterea considerabilă toleranței la efort fizic după tratamentul efectuat (II>ID>DD).

*Concluzii:* P semnificativ ameliorează funcția endotelială, DLCO și toleranța la efort fizic la pacienții cu BPOC (II>ID>DD).

**Cuvinte-cheie:** bronhopneumopatie obstructivă cronică, I/D polimorfismul genei ACE, Perindopril, hipertensiune pulmonară.

### Summary. Effects of Perindopril in endothelial function and pulmonary functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease

*Background:* The purpose of this study was the evaluation of effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) Perindopril (P) on endothelial function (EF), pulmonary diffusion capacity for CO (DLCO) and physical exercise capacity in ACE subtypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

There were investigated 31 patients (II=10, ID=11, DD=10), mean age 52,5±4,14 years with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with P (mean dose 2,9±1,5 mg once-daily), using bodypletismography, brachycephalic arteries Duplex (for EF estimation), DLCO and cycloergometry.

*Results:* Considerable significant improvement of endothelial function and DLCO in parallel with considerable increasing of physical exercise capacity and total bronchial resistance decreasing in response to P administration was the II>ID>DD genotype.

*Conclusions:* Thus, P considerably improves endothelial function, DLCO and physical exercise capacity in patients with COPD (II>ID>DD).

**Key words:** BPOC, ACE gene subtypes, Perindopril, short-term treatment, pulmonary hypertension.

### **Резюме. Влияние Периндоприла на эндотелиальную функцию и функциональные легочные параметры у пациентов с ХОБЛ**

*Цель:* Изучение безопасности применения и влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Периндоприла (П) на эндотелиальную функцию (ЭФ), диффузионную способность легких (DLCO) и толерантность к физической нагрузке в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ у пациентов с ХОБЛ.

*Материалы и методы:* Обследованы 31 больных (II=10, ID=11, DD=10) с ХОБЛ умеренной и тяжелой степенью тяжести (согласно GOLD). Средний возраст больных составил 50,5±4,3 года, давность ХОБЛ - 14,2±7,4 года. Помимо клинических методов обследование включало применение бодиплетизмографии, дуплексного исследования брахиоцефальных артерий (для определения ЭФ) и велоэргометрии до назначения П и после 5 недель лечения (П) в средней суточной дозе 2,9±1,5 мг/сут.

*Результаты:* Анализ полученных данных показал достоверное улучшение ЭФ и DLCO параллельно с ростом толерантности к физической нагрузке и существенным уменьшением общего бронхиального сопротивления после лечения П. При этом выраженность положительных эффектов П отличалась у носителей разных вариантов I/D полиморфизма гена АПФ: II>ID>DD.

*Выводы:* П наряду с достоверным улучшением ЭФ и DLCO, существенно повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает общее бронхиальное сопротивление у больных ХОБЛ (II>ID>DD).

**Ключевые слова:** ХОБЛ, I/D полиморфизм гена АПФ, Периндоприл, легочная гипертензия.

**Introducere.** Sistemul renină-angiotensină-aldosteronă (RAAS) joacă un rol primordial în corecția tensiunii arteriale (TA) / pulmonare și în prevenirea complicațiilor severe cardio-vasculare [1, 2, 5]. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) sunt asigurate cu un mecanism de acțiune dublă. Inhibitorii ACE blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II și împiedică distrugerea bradichininei. În primul rând, la inhibarea enzimei de conversiei a AT II se reduce nivelul vasoconstrictorului angiotensinei II în ser și în endoteliul vascular. Angiotensina II mai puțin activează receptorul propriu AT I și, ca rezultat, se reduce considerabil rezistența periferică vasculară cu micșorarea ulterioară a TA. În al doilea rând, enzima de conversie a AT II este responsabilă pentru inactivarea și distrugerea bradichininei. Astfel deprimarea enzimei de conversie sporește accesibilitatea biologică a bradichininei, ce duce spre vasodilatarea adițională și micșorarea stresului oxidativ. La pacienții cu hipertensiune arterial/pulmonară bradichinina de asemenea acționează asupra endoteliului vascular indiferent de efectele oxidului nitric [2].

În comparație cu alți inhibitori ACE, Perindopril manifestă o lipofilitate sporită și exercită o acțiune locală inhibitorie asupra sistemului RAAS în țesuturi, în special, a cordului, creierului, rinichilor, suprarenalelor, și a vaselor sanguine - de asemenea posedând o funcție mai înalt selectivă față de sectoarele de conexiune a bradichininei. Perindopril contribuie la creșterea considerabilă a accesibilității bradichininei și, în așa mod, la o corelație extrem de înaltă a

concentrației bradichinină-angiotensină. Perindopril îmbunătățește funcția endotelială vasculară pe calea reducerii concentrației angiotensinei II și creșterea concentrației bradichininei și oxidului nitric. Eliberarea bradichininei nu numai induce relaxarea endotelium-dependentă, dar și eliberarea activatorului tisular a plazminogenului, îmbunătățind funcția endoteliului a arterelor mari. La pacienții cu hipertensiune arterială bradichinina funcționează similar asupra endoteliului vascular indiferent de acțiunea oxidului nitric [2, 5]. Acest proces permite a explica proprietățile antiaterosclerotice a perindoprilului, aducând un aport considerabil în reducerea frecvenței complicațiilor cardiace și cerebrovasculare. Perindopril posedă un șir de calități, care îl diferă de alte preparate din clasa IEC a AT II. Perindopril este cel mai lipofil din inhibitorii ACE, ușor pătrunde în țesuturi și posedă o analogie puternică față de enzima de conversie, ce determină o acțiune de lungă durată a ultimului, asigurându-i un control de 24 și mai multe ore a TA. Pe lângă un control eficient al tensiunii arteriale și cei pulmonare pentru pacienții hipertensivi cu BPOC nou depistați, Perindopril asigură și protecția pe termen lung a organelor-ținta: 1. Corectează remodelarea arteriolelor mici și medii cerebrale, reduce riscul de accident vascular cerebral; 2. Micșorează microalbuminurie la pacienții hipertensivi cu afectarea renală; 3. Corectează remodelarea cardiacă, reduce colagenul ventricular și pulmonar, considerabil crește rezerva coronariană; 4. Micșorează rigiditatea pereților arterelor, ce se apreciază după indicii vitezei răspândirii



Tabelul 1

**Dinamica funcției endoteliale după tratamentul cu P (I/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,24±0,82	4,22±0,72	0,770
Funcția endotelială vascular, %	<b>3,66±10,84</b>	<b>9,16±5,34</b>	<b>0,032</b>
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,55±0,045	0,54±0,036	0,164
F (volumul sanguin), ml/min	688,65±320,22	784,60±236,15	0,044

a unei pulsatile în aortă, în paralel s-a observat, că efectul dat nu depindea de influența preparatului asupra TA în artera brahială [4, 5, 7].

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor funcționale și instrumentale a perindoprilului asupra funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și toleranței la efort fizic în funcție de I/D polimorfismul genei ACE la pacienții cu BPOC de gravitate moderată și severă.

**Scopul.** Studierea inofensivității și eficacității utilizării inhibitorului ACE *Perindopril (P)* în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționali a respirației pulmonare, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și toleranței la EF la pacienții cu BPOC.

**Materiale și metode.** Au fost examinați 31 pacienți (10 - cu genotipul I/D, 11 - cu genotipul I/I și 10 - cu D/D) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 50,5±4,34 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2±7,5 ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu IEC P (Prestarium, „Servier”, Franța) cu doză 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,9±1,5 mg).

Pentru determinarea I/D polimorfismului genei ACE a fost utilizată reacția polimerazică în lanț, ADN genomic a fost extractat din leucocitele sângelui periferic conform metodei standard. A fost efectuată prelevarea și cercetarea a 2-3 ml de sânge venos în colector cu EDTA (etilendiamintetraacetat).

**Grupul de control:** 30 de pacienți, după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, au fost externați din spital și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: Cercetarea neinvazivă a *funcției endoteliale* (FE) s-a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de D. Celermajer [3]. Diametrul a. brahiale a fost măsurat inițial și imediat după

de decompresie. Disfuncția endotelială se considera când indicele funcției endoteliale era sub 10%.

Funcția *respirației pulmonare și rezistența bronșială* au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, Hamburg, Germania), inclusiv efectuarea bodipletismografiei generale (cu aprecierea capacității funcționale reziduale (FRC), capacității vitale pulmonare (VC), capacității totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV); capacității de difuzie pulmonară pentru CO (DLCO) și proporției DLCO/VA (volum alveolar).

Studierea toleranței la efort fizic (EF) s-a efectuat cu aplicarea cicloergometriei (Cicloergometrul „Ergoline”, Germania), începând cu 25 Wt treptat crescând, cu durata de 3 min, alternând cu perioadele de repaus - inițial și după tratament cu Perindopril.

**Rezultatele și discuții.** *Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (I/D genotip)*

Au fost examinați inițial și după tratament 10 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), cu vârsta de 46-64 ani (media 50,5±3,4 ani) și vechimea maladiei de bază de 7-15 ani (media 11,2±5,5 ani), pentru care au urmat 5 săptămâni de tratament cu P în doză de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,6±1,2 mg).

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului: a fost constatată (în baza examenului Duplex ultrasonor) o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai funcției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la 3,66±10,84 inițial până la 9,16±5,34% (p<0,005) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 688,65±320,22 ml vs 784,60±236,15 ml (p<0,005; Tab. 1).

La 3 pacienți după 3 minute de constricție pe artera brahială reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între -12,4 și 0%): în loc de dilatare vasculară după probă cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul, că toți cei 2 pacienți aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți

s-au depistat modificări aterosclerotice avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice pe a. carotidă comună și la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar în absența oricăror manifestări clinice. Acest fapt ne permite să constatăm, că în formele severe de BPOC evoluția aterosclerozei și cardiopatiei ischemice (CPI) este mai accelerată, comparativ cu formele de evoluție moderată a maladiei.

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșică (după rezultatele bodiplotismografiei generale) a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor capacității funcționale reziduale (FRC), capacității vitale pulmonare (VC), capacității totale pulmonare (TLC), volumului rezidual pulmonar (RV), a rezistenței bronșice totale (R tot), capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau factorului de transfer (DLCOc) și proporției DLCOc/VA ( $p < 0,05$ ; Tab. 2).

Tabelul 2

**Dinamica indicilor bodiplotismografiei generale și a capacității de difuzie pulmonară la pacienții cu BPOC după tratamentul cu P (I/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
FRC, %	164,88±70,35	182,36±40,33	0,550
<b>R tot., %</b>	<b>334,30±125,44</b>	<b>224,53±130,50</b>	<b>0,034</b>
TLC, %	120,54±32,68	128,55±24,34	0,188
RV, %	240,70±92,80	256,34±62,37	0,820
<b>DLCOc, %</b>	<b>53,03±20,14</b>	<b>58,71±21,04</b>	<b>0,036</b>
<b>DLCOc/VA, %</b>	<b>74,65±22,08</b>	<b>78,17±12,02</b>	<b>0,038</b>
VA, %	88,16±22,34	90,94±22,67	0,722

Un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenței bronșice totale (R tot), cele ale capacității de difuzie pulmonară pentru CO (DLCOc) și raportul DLCOc/VA ( $p < 0,05$ ), ceea ce anunță efect oportun pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronhio-obstructiv avansat.

Analiza comparată a indicilor toleranței la EF după tratamentul cu P a relevat unele tendințe spre creșterea intensității ultimului efort, a  $\text{SaO}_2$ , a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urmă tratamentului cu 7-12%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min și duratei totale a efortului fizic final efectuat ( $p < 0,001$ ; Tab. 3).

Prin urmare, la pacienții cu BPOC de evoluție moderat-severă utilizarea IEC P ameliorează semnificativ FE vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronșică totală și toleranța la EF, detaliu foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu sindrom bronhio-obstructiv avansat.

*Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (I/I genotip)*

Tabelul 3

**Dinamica toleranței la efort după tratamentul cu P (I/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Intensitatea primului efort, Wt	25,0	25,0	–
Intensitatea ultimului efort, Wt	50,0±20,41	58,64±18,35	4,314
FCC la primul efort, băț/min	86,64±6,36	78,35±5,54	0,044
FCC la ultimul efort, băț/min	135,90±11,35	130,22±12,58	3,122
Durata efortului fizic, sec	<b>422,36±50,62</b>	<b>530,98±111,06</b>	<b>0,030</b>
Testul de mers de 6 minute, m	487,43±54,32	549,12±121,02	<b>0,032</b>
$\text{SaO}_2$ , %	94,92±4,42	96,02±4,56	0,054

Au fost examinați inițial și după tratament 11 pacienți cu I/I genotip (8 bărbați și 3 femei) cu vârsta de 47-60 ani (media 54,4±3,1 ani) și vechimea maladiei de bază de 7-11 ani (media 8,6±3,4 ani), care au urmat 5 săptămâni de tratament cu P în doză de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 3,6±1,5 mg).

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului cu Perindopril a relevat o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (triplic) de la 3,9±8,64 inițial până la 11,2±3,50% ( $p < 0,005$ ) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 725,2±233,67 ml vs 778,0±229,13 ml ( $p < 0,005$ ; Tab. 4).

Tabelul 4

**Dinamica funcției endoteliale după tratamentul cu P (I/I genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,7±1,07	4,7±0,96	0,734
Funcția endotelială vasculară, %	<b>3,9±8,64</b>	<b>11,1±3,50</b>	<b>0,034</b>
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,5±0,055	0,5±0,040	0,166
F (volumul sanguin), ml/min	725,2±233,67	778,0±229,13	<b>0,028</b>

La 2 pacienți reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între -2,85 și -10,68%): după probă cu hiper-

remie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Amândoi pacienți aveau o evoluție gravă a BPOC, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice și vasculare avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice pe a. carotidă comună cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 20-30%, dar fără manifestări clinice.

Analiza funcției respirației pulmonare și rezistenței bronșice a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor rezistenței bronșice totale (R tot) și capacității de difuzie pulmonară pentru CO sau factorului de transfer (DLCOc)( $p < 0,05$ ; Tab. 5).

Tab. 5

**Dinamica indicilor bodiplotismografiei generale și a capacității de difuzie pulmonară după tratamentul cu P (I/I genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
FRC, %	160,6±77,32	174,0±55,64	0,656
R tot., %	348,0±124,20	215,76±110,54	0,022
TLC, %	126,7±440,78	130,9±26,02	0,190
RV, %	250,7±90,6	250,4±55,11	0,778
DLCOc, %	65,2±17,22	70,0±20,14	0,060
DLCOc/VA, %	74,5±20,12	77,7±18,24	0,085
VA, %	92,5±15,54	92,4±17,74	0,880

Analiza comparată a indicilor toleranței la EF după tratamentul cu P a relevat unele tendințe spre creșterea intensității ultimului efort, a  $\text{SaO}_2$ , a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urmă tratamentului cu 10-28%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min și duratei totale a efortului fizic final efectuat ( $p < 0,001$ ; Tab. 6).

Tab. 6

**Dinamica toleranței la EF după tratamentul cu P (I/I genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Intensitatea primului efort, Wt	25,0	25,0	–
Intensitatea ultimului efort, Wt	50,0±25,12	60,6±12,79	0,057
FCC la primul efort, băț/min	84,6±6,89	74,0±4,45	0,056
FCC la ultimul efort, băț/min	138,6±11,50	114,0±11,36	0,032
Durata efortului fizic, sec	544,2±50,77	604,0±122,14	0,033
Testul de mers de 6 minute, m	540,8±48,94	624,5±86,05	0,030
$\text{SaO}_2$ , %	94,6±5,94	97,7±5,03	0,064

**Eficacitatea P în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (D/D genotip)**

Au fost examinați inițial și după tratament 10 pacienți cu D/D genotip - bărbați cu vârsta de 45-62 ani (media 52,2±4,2 ani) și vechimea maladiei de bază de 9-13 ani (media 10,4±4,7 ani), pentru care au urmat P în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 3,5±1,8 mg).

Tab. 7

**Dinamica funcției endoteliale după tratamentul cu P (D/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,6±0,94	4,6±0,77	0,832
Funcția endotelialului vascular, %	-29,4±11,56	13,9±4,25	0,022
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,5±0,053	0,5±0,034	0,162
F (volumul sanguin), ml/min	736,5±226,32	762,0±212,11	0,034

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului cu P a depistat o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la valorile negative -29,4±11,56 inițial până la 13,9±4,25% ( $p < 0,005$ ) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 736,5±226,32 ml vs 762,0±236,11 ml ( $p < 0,005$ ; Tab. 7).

La 4 pacienți după 3 minute de constricție pe artera brahială reacția vasculară a fost paradoxal negativă (între -22,9 și -26,6%): în loc de dilatare vasculară după probă cu hiperemie reactivă s-a înregistrat reacția spastică a vasului cercetat, în pofida rezultatelor prognozate. Toți cei 4 pacienți aveau o evoluție gravă a maladiei de bază (BPOC), mai mult ca atât, la toți s-au depistat modificări aterosclerotice și vasculare avansate ale vaselor periferice: placi aterosclerotice pe a. carotidă comună și la bifurcația a. carotide cu semne de stenoză a lumenului vascular de circa 30%, dar în absența oricăror manifestări clinice.

Analiza funcției respirației pulmonare și rezistenței bronșice (după rezultatele bodiplotismografiei generale efectuate după 5 săptămâni de tratament cu Valsartan) a demonstrat o dinamică pozitivă a valorilor rezistenței bronșice totale și capacității de difuzie pulmonară pentru CO ( $p < 0,05$ ; Tab. 8).

Tabelul 8

**Dinamica indicilor bodiplotismografiei generale și a capacității de difuzie pulmonară după tratamentul cu P (D/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
FRC, %	166,7±72,11	175,4±55,67	0,655
R tot., %	346,5±124,32	222,50±118,67	0,025
TLC, %	128,3±40,34	130,6±22,08	0,192
RV, %	245,9±97,7	250,4±52,82	0,767
DLCOc, %	63,9±15,76	66,6±21,04	0,068
DLCOc/VA, %	72,65±22,08	78,17±12,02	0,038
VA, %	93,1±19,63	92,4±18,76	0,834

S-a observat, că un prag statistic semnificativ au atins valorile rezistenței bronșice totale (R tot), cele ale capacității de difuzie pulmonară pentru CO (DLCOc) și raportul DLCOc/VA ( $p < 0,05$ ), ceea ce este foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu BPOC sever.

Analiza comparată a indicilor toleranței la EF după tratamentul cu Perindopril a relevat unele tendințe spre creșterea intensității ultimului efort, a SaO<sub>2</sub>, a valorilor FCC la ultimul efort, în paralel cu reducerea FCC medii în urmă tratamentului cu 10-24%. Pragul semnificativ au atins valorile probei de mers de 6 min și duratei totale a efortului fizic final efectuat ( $p < 0,001$ ; Tab. 9).

Tabelul 9

**Dinamica toleranței la EF după tratamentul cu P (D/D genotip)**

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Intensitatea primului efort, Wt	25,0	25,0	–
Intensitatea ultimului efort, Wt	50,0±20,41	62,5±11,32	5,115
FCC la primul efort, băț/min	83,5±5,78	75,5±4,40	0,058
FCC la ultimul efort, băț/min	136,0±15,45	124,2±12,87	3,252
Durata efortului fizic, sec	456,6±65,98	596,8±134,22	0,031
Testul de mers de 6 minute, m	485,3±44,211	565,1±124,30	0,033
SaO <sub>2</sub> , %	93,2±5,34	96,1±5,08	0,060

Prin urmare, la pacienții cu BPOC și genomul D/D de evoluție moderat-severă utilizarea Perindoprilului ameliorează semnificativ FE vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, rezistența bronșică totală și toleranța la EF, detaliu foarte impor-

tant pentru calitatea vieții și supraviețuirea pacienților cu BPCO severă.

Analiza comparativă a parametrilor FE, capacității de difuzie pulmonare pentru CO și toleranței la EF după tratamentul standard efectuat în *grupul de control* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive neînsemnate.

### Concluzii

1. La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică evoluție moderat-severă, utilizarea inhibitorului ACE Perindopril la toate trei I/D genotipuri semnificativ ameliorează funcția endotelială vasculară.

2. Tratamentul de scurtă durată cu Perindopril considerabil reduce rezistența bronhială totală la pacienții cu I/I și I/D genotipuri (II>ID>DD).

3. Utilizarea Perindoprilului la pacienții cu BPOC semnificativ ameliorează capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO paralel cu creșterea considerabilă a toleranței la efort fizic la toate trei I/D genotipuri (II>ID>DD).

### Bibliografie

- Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE*. Eur J Pharmacol. 2007; 577:1-6.
- Ceconi, C., Francolini, G., Olivares, A., Comini, L., Bachetti, T., Ferrari, R. *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE*. Eur J Pharmacol. 2007; 577:1-6.
- Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet 1992; 340:1111-1115.
- Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. *ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT*. Cardiovasc Res. 2007; 73:237-246.
- Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C. *Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium*. Cardiovasc Drug Ther. 2010; 24:331-339.
- Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril*. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3:15-29.
- Brugs JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. *The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials*. Eur Heart J. 2009; 30:1385-1394.

## BEDAQUILINA ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI REZISTENTE

**Anna DONICA**, master în managementul sănătății publice,  
**Valentina VILC**, master în managementul sănătății publice,  
**Elena TUDOR**, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM  
**Aliona DAVID**, dr. în șt. med.,  
**Galina CRIVENCO**, dr. în șt. med., conf. cercet., **Liubovi NEPOLIUC**,  
**Nicolae BACINSCHI**, dr. hab. în șt. med., profesor universitar  
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”  
USMF „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

*Scopul studiului* s-a redus la elucidarea și analiza asocierilor bedaquilinei (Bdq) cu preparatele antituberculoase de linia a II-a în tratamentul tuberculozei multidrogrezistentă și cu rezistență extinsă.

*Materiale și metode.* S-au analizat fișele medicale și foile de prescripții medicale la 28 pacienți cu TB /MDR/preXDR/XDR internați în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în anul 2018. S-a determinat tipul rezistenței a *M. tuberculosis* (M/XDR) la preparatele antituberculoase, momentul depistării (primar, posttratament), vârsta bolnavilor, variantele de asocieri ale bedaquilinei în schema de tratament.

*Rezultate și discuții.* La analiza fișelor medicale s-a constatat că 7 pacienți au fost depistați primar cu TB MDR, iar 21 au dezvoltat rezistență, fie ca rezultat al recidivei infecției sau a eșecului terapeutic. S-a depistat, că 11 bolnavi prezentau TB MDR, iar 17 – TB XDR și TB preXDR. Rezistența la isoniazidă și rifampicină s-a determinat la 28 pacienți, la etionamidă – la 22, streptomycină - la 18, etambutol – la 17, levofloxacină – la 13, moxifloxacină – la 11, capreomicină – în 5 cazuri. În cazurile de TB pre XDR și XDR Bedaquilina a fost inclusă în schema de tratament de la inițierea tratamentului. În TB MDR la o parte din pacienți a fost inclusă la inițierea tratamentului, conform criteriile de includere, în celelalte cazuri pe parcursul farmacoterapiei, odată cu elucidarea rezistenței la preparatele utilizate, precum și în cazul dezvoltării reacțiilor adverse la unele din acestea.

*Concluzii.* Bedaquilina, în conformitate cu recomandările OMS, constituie preparatul de prioritate (gr. A) pentru asocierea cu alte preparate antituberculoase în tratamentul de lungă durată a TB MDR și XDR. Efectele sinergice sau aditive ale combinației Bdq cu preparatele antituberculoase de linia a II-a sunt determinate de particularitățile mecanismului de acțiune și a efectului asupra micobacteriilor în diferite faze metabolice. Proprietățile farmacocinetice ale Bdq impun prudență la asocierea cu inductorii și/sau inhibitorii CYP3A4.

**Cuvinte-cheie:** bedaquilina, tuberculoza multidrogrezistentă, tuberculoza cu rezistență extinsă.

### Summary. Bedaquiline in the treatment of resistant tuberculosis

*Introduction.* The aim of the study was the elucidation and analysis of bedaquiline combinations with second-line anti-tuberculosis drugs in the treatment of *multidrug-resistant TB (MDR-TB)* and with extensively drug-resistant TB (XDR TB)

*Materials and methods.* Clinical data and treatment of 28 patients with MDR and XDR TB, hospitalized in the Institute of Phthiisopulmonology „Chiril Draganiuc” in 2018, were analyzed. The type of drug-resistant of the *M. tuberculosis* (MDR or XDR), the time of detection (primary or post-treatment resistance), the age of the patients, the variants of bedaquiline associations were determined.

*Results and discussions.* It was revealed that 7 patients were primarily identified with MDR, and 21 developed resistance either as a result of recurrence of infection or therapeutic failure. It was found that 11 patients had MDR-TB, and 17 – XDR-TB. Resistance to isoniazid and rifampicin was revealed in 28 patients, in 22 cases – resistance to ethionamide, 18 cases - to streptomycin, 17 – to ethambutol, 13 - to levofloxacin, 11 – to moxifloxacin and 5 - to capreomycin. Out of 28 patients, bedaquiline was included initially in the treatment in case of XDR-TB and in some cases of MDR-TB, or during treatment, when resistance to initial prescribed drug was determined, as well as when adverse reactions of initial prescribed antituberculosis drugs had occurred.

*Conclusions.* Bedaquiline, according to WHO recommendations, is the priority drug (A) for the combination with the other antituberculous drugs for the long-term treatment of MDR and XDR TB. The synergistic or additive effects of the Bedaquiline combination with the second line antituberculosis drugs are based on the particularities of its mechanism of action and the effect on the mycobacteria during different metabolic phases. Association of Bedaquiline with CYP3A4 inducers and/or inhibitors requires caution.

**Key-words:** bedaquiline, multi drug resistant tuberculosis, extensively drug resistant tuberculosis.

### Резюме. Бедаквилин в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

*Введение.* Цель исследования заключалась в выявлении и анализе комбинаций бедаквиллина с противотубер-

кулезными препаратами II линии в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

**Материалы и методы.** Были проанализированы истории болезни и листы назначений 28 пациентов туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, госпитализированные в Институте Фтизиопульмонологии „Кирилл Драганюк” в 2018 году. Оценивали тип резистентности к противотуберкулезным препаратам, время выявления (первичное, после лечения), возраст пациентов, варианты комбинаций бедаквилина в схеме лечения.

**Результаты и обсуждения.** При анализе историй болезни было обнаружено, что 7 пациентов был впервые идентифицирован туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, а у 21 резистентность развилась либо в результате рецидива инфекции, либо в результате недостаточной эффективности терапии. Выяснилось, что у 11 пациентов был туберкулез с множественной, а у 17 – с широкой лекарственной устойчивостью. Устойчивость к изониазиду и рифампицину была определена у 28 пациентов, этионамиду - 22, стрептомицину - у 18, этамбутолу - у 17, левофлоксацину - у 13, моксифлоксацину - у 11, капреомицину - у 5. Бедаквилин был включен в лечение 28 пациентов с самого начала, в случае туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и частично с множественной лекарственной устойчивостью, или во время фармакотерапии с выявлением устойчивости к первоначально использованным препаратам, а также с развитием побочных реакций у некоторых из них.

**Выводы.** Бедаквилин, согласно рекомендациям ВОЗ, является приоритетным препаратом (гр. А) для комбинации с другими противотуберкулезными препаратами при длительном лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Синергидный или аддитивный эффекты комбинации бедаквилина с противотуберкулезными препаратами второго ряда определяются особенностями механизма действия и воздействия на микобактерии в различных метаболических фазах. Фармакокинетические свойства бедаквилина требуют осторожности при сочетании с индукторами и/или ингибиторами CYP3A4.

**Ключевые слова:** бедаквилин, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

**Introducere.** Organizația Mondială a Sănătății (OMS) menționează că, deși s-au înregistrat progrese în controlul tuberculozei (TB) la nivel mondial, totuși anual se înregistrează circa 10-10,5 mln cazuri noi de maladie asociate cu decesul aproximativ a 1,1-2 mln de persoane. Este îngrijorător faptul că crește numărul de pacienți cu multidrogrezistență (MDR) și cu rezistență extinsă (XDR). Se estimează că circa 3,5% din cazurile noi, 20% din bolnavii tratați anterior la infectare sau recidivă prezintă TB MDR, iar în țările cu resurse limitate ajunge chiar și la 50%. Aceste momente necesită utilizarea concomitentă a mai multor medicamente, inclusiv și a preparatelor noi sau de rezervă [3, 4, 6, 14].

Organizația Mondială a Sănătății estimează că din cele 10 milioane de cazuri de tuberculoză în anul 2017, 458 000 au fost cauzate de *Mycobacterium tuberculosis* cu rezistență la rifampicină și izoniazidă. La 8,5% din pacienții cu TB MDR micobacteriile pot prezenta rezistență la cel puțin o fluoroquinolonă și unul dintre medicamentele injectabile amikacină, capreomicină și/sau kanamicină, cu atribuirea la TB XDR. În anul 2018, în conformitate cu raportul global TB, tratamentul cu succes (cei vindecați și cei tratați încheiat, dar nu îndeplinesc definițiile pentru vindecat) este realizat numai la 55% dintre pacienții cu TB MDR și doar la 34 % dintre cei cu TB XDR [5].

*Mycobacterium tuberculosis* la om se află în mai multe faze metabolice: de creștere, lent replicabilă și

non-replicabilă. Din aceste considerente durata tratamentului este determinată de necesitatea de a acționa asupra micobacteriilor în toate fazele metabolice cu asocieri de preparate antituberculoase. Pentru aceasta e necesar de a dezvolta și optimiza combinații noi pentru tratamentul TB pentru a eradica micobacteriile, a crește complianța pacienților și a suprima dezvoltarea rezistenței [1].

În raportul OMS din 2018 pentru tratamentul TB MDR s-au specificat 3 grupe de preparate antituberculoase: A – prioritară: levofloxacină/moxifloxacină, bedaquilina și linezolid; B – de rezervă: clofazimina, cicloserina/terizidona; C – la necesitate: etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem/cilastatina, meropenem, ampicacina (streptomycină), etonamida/pretonamida, acidul paraaminosalicilic [11].

**Scopul studiului** s-a redus la elucidarea și analiza asocierilor bedaquilinei cu preparatele antituberculoase de linia a II-a în tratamentul TB MDR și XDR.

**Materiale și metode.** S-au analizat fișele bolii și de indicații a 28 pacienți cu TBC MDR și XDR internați în IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie în anul 2018 în secția multidrogrezistentă. S-a estimat tipul rezistenței (MDR, XDR) la preparatele antituberculoase, momentul depistării (primar, posttratament), vârsta bolnavilor, variantele de asocieri ale bedaquilinei.

**Rezultate și discuții.** La analiza fișelor medicale s-a constatat că vârsta pacienților a fost cuprinsă între

24 și 59 ani, inclusiv 24-30 ani – 3, 31-40 ani – 11, 41-50 ani – 7 și 51-60 ani – 7. Astfel, 50 % din pacienți erau până la 40 ani, inclusiv 40% între 31-40 ani, și 50 % 41-60 ani. Toți bolnavii erau de vârstă aptă de muncă. Un moment important este, că 7 din 28 pacienți au fost depistați primar cu TB MDR, iar 21 au dezvoltat rezistență, fie ca rezultat al recidivei infecției sau a eșecului terapeutic. S-a depistat că 11 bolnavi prezentau TB MDR, iar 17 XDR. Analiza investigațiilor de laborator a relevat rezistența la isoniazidă (H) și rifampicină (R) la 28 pacienți, la etionamidă (Eto) – la 22, streptomycină (Str) - la 18, etambutol (E) – la 17, levofloxacină (Lfx) – 13, la moxifloxacină (Mfx) – la 11, capreomicină (Cm) – la 5, pirazinamidă (Z) – la 3. Rezistența la ampicilină (Am) – 4 cazuri, ofloxacină (Ofx) – 3, kanamicină (Km) și linezolid (Lzd) -1.

Bedaquilina (Bdq) a fost inclusă în tratamentul celor 28 pacienți. La inițierea tratamentului în cazurile de TB XDR și în TB MDR la o parte din pacienți a fost inclusă la inițierea tratamentului, conform criteriile de includere, în celelalte cazuri pe parcursul farmacoterapiei, odată cu elucidarea rezistenței la preparatele utilizate inițial, precum și în cazul dezvoltării reacțiilor adverse la unele din acestea. În cadrul analizei s-au constatat circa 16 variante de asocieri ale bedaquilinei cu preparatele antituberculoase de linia a II-a, dintre care cel mai frecvent a fost combinația Bdq+Cm+Cs+Z+Lzd – 8 pacienți. Dintre preparatele antituberculoase cel mai frecvent s-a recurs la asocierea cicloserinei (Cs) – 27, Z – 25, Cm – 23, Lzd – 21, Lfx - 12, E – 7, iar în câte un caz s-a recurs la includerea în schema de tratament a clofaziminei (Cfz), delamanidei (Dlm), imipenemului (Im) și amoxicilinei/clavulanat (Amx/Clv).

Selectarea combinațiilor de antituberculoase trebuie să fie bazată pe efectele sinergice sau cel puțin aditive, deși unele interacțiuni antagoniste pot fi eficiente pentru suprimarea dezvoltării rezistenței. Asocierile antagoniste, precum R+Mfx, produc moartea lentă a micobacteriilor. Astfel, combinația R+Mfx a contribuit la micșorarea subpopulației de micobacterii cu sensibilitate redusă, dar a fost antagonistă pentru microorganismele non-replicabile. S-a concluzionat, că pentru reducerea duratei farmacoterapiei trebuie selectate combinații non-antagoniste cu activitate majoră față de micobacteriile cu multiplicare lentă și non-replicabile [1].

Pentru a înțelege consecințele interacțiunii Bdq cu alte preparate antituberculoase e necesar de a estima proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice. Bedaquilina manifestă acțiune selectivă și inhibă specific activitatea ATP-sintazei, esențială în micobacteriile ce se multiplică și latente. Preparatul, datorită acestui mecanism de acțiune, distinct de cel al

R și H, se consideră un component eficient în cazul micobacteriilor cu TBMDR și XDR. Din proprietățile farmacocinetice prezintă interes procesele de metabolizare și de eliminare. În I fază de metabolizare în ficat prin intermediul CYP3A4 Bdq se transformă în monodesmetil ( $M_2$ ), care are o activitate de 5 ori mai mică față de *Mycobacterium tuberculosis*. Ulterior  $M_2$  trece în didesmetil ( $M_3$ ), care practic nu manifestă activitate antituberculoasă. Metaboliții  $M_2$  și  $M_3$ , în studiile *in vitro*, s-a dovedit a avea un potențial citotoxic și fosfolipidogenic mai mare în comparație cu Bdq. Un rol, sub 10%, în metabolizarea Bdq îl pot avea izoenzimele 1A1, 2C8 și 2C18, dar *in vivo* acestea sunt foarte puțin exprimate în ficat. Bedaquilina, în studiile *in vitro* și clinice, nu a indus CYP 3A4, 1A2, 2C9 sau 2C19, precum și nu a influențat pompa de eflux P-glicoproteina. Calea principală de eliminare a Bdq și  $M_2$  este prin tubul digestiv, iar prin urină este neglijabilă. Perioada de înjumătățire pentru Bdq este de 164 zile (62-408) și 159 zile (69-407) pentru  $M_2$  cu determinarea în plasmă peste 96 zile după finisarea tratamentului. Bedaquilina și  $M_2$  datorită proprietăților cationice amfifile se cuplează cu fosfolipidele intracelulare cu cumulara în țesuturi [12, 13].

Ansamicinele: Rifampicina, rifampina, rifapentina și mai puțin rifabutina, au fost și rămân preparate de I-a linie în tratamentul TBC sensibile, dar incidența rezistenței la ele este în creștere. Studiile recente de farmacocinetică au relevat că ansamicinele sunt cunoscute ca inductori ai citocromului P-450 CYP3A4 și transportorilor de medicamente. Rifampicina manifestă astfel de proprietăți mai puternice ca rifabutina. Bedaquilina este metabolizată prin CYP3A4 cu un potențial de interacțiuni cu inductorii acestei izoenzime, inclusiv ansamicinele. La voluntarii sănătoși s-a constatat că R în starea de echilibru a redus expunerea la Bdq datorită creșterii Cl acesteia, iar rifabutina a demonstrat un impact cantitativ mai mic asupra farmacocineticii Bdq. Asocierea Bdq cu rifabutina a manifestat *ex vivo* o activitate antimicobacteriană mai mare decât Bdq cu R, iar concentrații mai mici de derivat diarilchinolinic cu rifabutina a produs un efect mai superior decât fiecare component în parte. Rifabutina, recomandată pentru tratamentul pacienților cu TB coinfectați cu HIV în asociere cu inhibitorii de proteaze, în combinație cu Bdq poate contribui la o conversie mai rapidă a culturilor sputei. E necesară o echilibrare atentă a riscurilor și beneficiilor potențiale a acestei combinații. Rifabutina poate fi o alternativă în tratamentul TB cu rezistență la R [4, 6, 9, 13, 14].

Asocierea Bdq+Lzd, utilizată pe scară largă în tratamentul TB XDR, s-a selectat deoarece acestea au demonstrat *in vitro* activitate față de micobacteriile replicante și non-replicante. Datorită mecanismelor

diferite de acţiune este posibil ca acestea să manifeste efecte aditive sau sinergice pentru a distruge micobacteriile și a suprima instalarea precoce a rezistenței. Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat o interacțiune aditivă dintre Bdq+Lzd în toate stările metabolice ale micobacteriilor. S-a observat, că Lzd acționează mai efectiv asupra tulpinilor non-replicabile decât în faza de creștere. Deși la microorganismele non-replicabile creșterea este redusă la zero, există unele funcții metabolice în curs de desfășurare (sinteza proteinelor) dependentă și de pH-ul mediului. Aceste date pot fi argumentate reieșind din mecanismul de acțiune al Lzd, care prin legarea de subunitatea 30S inhibă formarea complexului între ARNm, ARNt și subunitatea ribozomală și oprește procesul de transcripție. Astfel, pentru a inhiba sinteza proteică a micobacteriilor cu rata metabolică mai rapidă (în creștere cu mai mulți ribozomi) va fi necesar de mai mult Lzd. Bedaquilina a manifestat o activitate mai mare față de tulpinile în creștere datorită legării de subunitatea C a ATP-sintazei micobacteriene cu micșorarea producerii de ATP, fapt ce ar avea un impact mai semnificativ asupra acestor microorganisme cu consum mai mare de energie [1, 9].

Studiul interacțiunilor potențiale ale preparatelor antituberculoase, utilizate în tratamentul TB MDR: Z, E, Km, Ofx și Cs cu Bdq nu a relevat modificări esențiale ale parametrilor farmacocinetici. Utilizarea Bdq cu ciprofloxacina și claritromicina, potențiale preparate antituberculoase, trebuie evitată pe o durată de peste 14 zile din cauza proprietăților inhibitoare ale acestora asupra CYP3A4 [13].

Studiile experimentale pe șoriceii au demonstrat, că asocierea Bdq+Z, Bdq+Z+H, Bdq+Z+R sau Bdq+Z+Mfx timp de 2 luni a determinat o reducere a sarcinii bacilare, în timp ce combinația H+R+Z sau R+Z+Mfx nu a asigurat în totalmente negativarea sarcinii bacilare. Pirazinamida a manifestat efect sinergic cu Bdq, iar asocierile Bdq+Z+R (3 luni) și Bdq+Z+Mfx (5 luni) au fost la fel de eficiente ca combinația R+H+Z (6 luni). Asocierea Bdq+Z+Rifapentină a demonstrat un efect antibacterian precoce mai redus, dar o activitate de sterilizare mai bună și mai rapidă decât combinația Bdq+Z+Mfx. Capacitatea de sterilizare a Bdq și Z a fost superioară H, R și Z. Clofazimina a manifestat sinergism în combinație cu Bdq și Z. Bedaquilina a demonstrat activitate față de tulpinile micobacteriilor MDR la R, H, Str, Eto și Z, iar în combinație cu preparatele de linia a II-a a fost mai superioară decât regimurile de linia a II-a fără derivatul diarilchinolinic. Suplimentarea Bdq la un regim standard recomandat de OMS pentru MDR a redus timpul necesar pentru sterilizarea TB [3].

Studiile experimentale de apreciere a potențialului

de sterilizare a Bdq, Z, Pto, sutezolidului, Cfx și rifapentinei au demonstrat că cea mai eficientă asociere a fost Bdq+sutezolid, iar Bdq+Z+rifapentină+Cfx a dovedit efecte mai superioare față de combinațiile Bdq+Z+Cfx, Bdq+Z+rifapentină și Bdq+Z+sutezolid [3].

Bedaquilina și Cfx sunt recomandate în tratamentul TBC rezistente. Clofazimina, *in vitro*, este un inhibitor al CYP3A4, iar Bdq este substrat al acestei izoenzime. Studiile de farmacocinetică al asocierii Bdq+Cfx nu au relevat influența Cfx asupra biodisponibilității și Cl derivatului diarilchinolinic și metabolitului M<sub>2</sub>, dar nu pot fi excluse interacțiuni potențiale clinice relevante datorită variațiilor valorilor acestor parametri. [7].

În studiile *in vitro* s-a demonstrat sinergismul între Bdq și Dlm față de tulpinile cu monorezistență la H și R și izolatele clinice cu XDR. Date similare au fost obținute și pentru combinația Dlm+Mfx [2, 8].

**Concluzii.** Bedaquilina, în conformitate cu recomandările OMS, constituie preparatul de prioritate (gr. A) pentru asocierea cu alte preparate antituberculoase în tratamentul de durată a TB MDR și XDR. Efectele sinergice sau aditive ale combinației Bdq cu preparatele antituberculoase de linia a II-a sunt determinate de particularitățile mecanismului de acțiune și efectului asupra micobacteriilor în diferite faze metabolice. Proprietățile farmacocinetice ale Bdq impun prudență la asocierea cu inductorii și/sau inhibitorii CYP3A4.

#### Bibliografie

1. Carolina de Miranda Silva et al. *Effect of Linezolid plus Bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in Log Phase, Acid Phase, and Nonreplicating-Persist Phase in an In Vitro Assay*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2018, Jul; 62 (8): e00856-18;
2. Chandramohan Y. et al. *In vitro interaction profiles of new anti-TB drugs Bedaquiline, Delamanid with Moxifloxacin against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis*. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Jun; 18. pii: S2213-7165(19)30157-2.
3. Field S. K. *Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment?* Ther Adv Chronic Dis 2015; 6(4): 170–184.
4. Healan A. M. et al. *Impact of Rifabutin or Rifampin on Bedaquiline Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Assessed in a Randomized Clinical Trial with Healthy Adult Volunteers*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. January; 62(1): 1-15
5. Lange C. et al. *Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. Clinical Microbiology and Infection, 2019, February; 25 (2): 128 – 130.
6. Lei Cao, Greenblatt D.J., Kwara A. *Inhibitory Effects of Selected Antituberculosis Drugs on Common*



*Human Hepatic Cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase Enzymes.* Drug Metabolism and Disposition September 2017; 45 (9): 1035-1043.

7. Maartens, G. et al. *Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis.* The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2018, January; 22(1): 26-29.

8. Migliori G.B. et al. *Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review.* Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 341.

9. Olayanju, Olatunde et al. *Linezolid interruption in patients with fluoroquinolone-resistant tuberculosis receiving a bedaquiline-based treatment regimen.* International Journal of Infectious Diseases, 2019, August; 85: 74-79

10. Pranger A. D. et al. *The Role of Fluoroquinolones*

*in the Treatment of Tuberculosis in 2019.* Drugs. 2019, February; 79 (2): 161–171.

11. Rapid Communication: *Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)* Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.

12. Svensson E.M. et al. *Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug.* J Antimicrob Chemother. 2015;70: 1106–1114.

13. van Heeswijk R. P. G., Dannemann B., Hoetelmans R. M. W. *Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, September; 69(9): 2310–2318.

14. Wallis RS. et al. *Mycobactericidal activity of bedaquiline plus rifabutin or rifampin in ex vivo whole blood cultures of healthy volunteers: A randomized controlled trial.* PLoS ONE, 2018 May, 13(5): e0196756.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИОТЕРАПИИ, ОЗОНО- И ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ОСЛОЖНЕННЫМ ЭКССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ

Квитослава МАЖАК, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.,

Елена ТКАЧ, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.,

Евгений ПИСАРЕНКО, ст. науч. сотр.

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены  
Львовского национального медицинского института имени Данила Галицкого

### Резюме

У 54 больных на впервые диагностированный бактериальный туберкулез легких осложненный экссудативным плевритом изучено эффективность влияния совместного применения химиотерапии, озono- и лазеротерапии на клинические и биохимические показатели. Доказано, что разработанный метод совместного применения химиотерапии, озono- и лазеротерапии значительно повышает результативность лечения больных впервые диагностированным бактериальным туберкулезом легких осложненным экссудативным плевритом в сравнении с применением только одной стандартизированной химиотерапии, что обуславливает целесообразность широкого применения разработанной технологий во фтизиатрической практике.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, экссудативный плеврит, химиотерапия, эфферентные методы, биохимия, эффективность лечения

### Summary. The effectiveness of the combined effect of chemotherapy, ozone and laser therapy on clinical and biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis is complicated by exudative pleurisy

In 54 patients for the first time diagnosed with bacterial pulmonary tuberculosis, with the sensitivity of the pathogen to anti-tuberculosis drugs preserved, and with the complication of exudative pleurisy, the effectiveness of the combined effect of chemotherapy, ozone and laser therapy on the clinical and biochemical parameters was studied. It is proved that the developed method of combined application of chemotherapy, ozone and laser therapy significantly increases the efficiency of treatment of patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis complicated by exudative pleurisy compared with the use of standardized chemotherapy alone, which makes the expediency of widespread application of the developed technologies in medical practice.

**Key-words:** tuberculosis, exudative pleurisy, chemotherapy, efferent methods, biochemistry, efficacy of treatment

За последнее десятилетие антимикобактериальная терапия заняла доминирующее место в лечении туберкулеза (ТБ), потому что не только лишает больного болезни, но и уменьшает количество источников инфекции, чем улучшает эпидемическую ситуацию. Наряду с этим, постоянно продолжаются интенсивные поиски усовершенствования различных схем и методов химиотерапии (ХТ). Одним из факторов, которые снижают эффективность лечения является рост удельного веса медикаментозной резистентности возбудителя (25-65,0%), частоты выявления распространенных деструктивных процессов, осложненных сопутствующими заболеваниями (15,0-25,0%), частоты развития экссудативного плеврита (ЭП), как осложнения специфического процесса (20,0%), побочное действие химиопрепаратов (ПДХ) (10-35%), преждевременное прекращение лечения в 24,6% случаев [1-3]. Наличие выраженных симптомов туберкулезной интоксикация способствует накоплению недоокисленных метаболитических продуктов в организме больного и требует замены препаратов в схемах лечения, продления срока интенсивной фазы ХТ и поиска новых комплексных подходов к специфическому лечению. Комплексное применение противотуберкулезных средств ведет к потенцированию гепатотоксичности. Коррекция стандартного режима ХТ вследствие ПДХ часто сопровождается удлинением основного курса лечения, отрицательно влияет на приверженность к лечению со стороны больных. Терапия таких больных требует дополнительного назначения гепатопротекторов, что также не способствует мотивации больных к лечению. Осложнение ТБ процесса ЭП приводит к выраженной интоксикации, имеющегося болевого синдрома на стороне поражения, нарушению сердечной деятельности и функции дыхания, в целом отрицательно влияет на результативность лечения, вызывает необходимость применения патогенетической и симптоматической терапии. Не медикаментозная терапия вследствие избирательности действия способна корректировать нарушенные звенья метаболитических процессов, осуществлять детоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее действие, пролонгировать терапевтический эффект после завершения терапии, значительно уменьшить медикаментозную нагрузку на организм.

Использование свойств озона, а именно: бактерицидного, противовоспалительного, антиоксидантного, детоксикационного, обезболивающего и иммуномодулирующего в сочетании с внешним чрескожно-поверхностным лазерным (красным

и инфракрасным) облучением (ЧПЛО) проекции патологического процесса на грудной клетке и внутривенным (красным и голубым) лазерным облучением крови (ВЛОК), наиболее универсально влияет на все системы организма (восстановление анатомической структуры пораженного органа, коррекцию иммунного статуса, улучшение микроциркуляции, снижение ишемии тканей, нормализацию энергетического метаболизма клеток и липидного обмена) и оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее, биостимулирующее действия [5]. Сочетание методов озонотерапии, внешнего лазерного облучения и ВЛОК дает уникальную возможность использования эффекта взаимного усиления их лечебного действия, а также восстановление метаболитических процессов в организме больного.

**Цель исследования:** изучение эффективности новой технологии лечения больных с впервые диагностированным бактериальным ТБ легких, осложненным ЭП путем объединения специфической ХТ с эфферентными методами (ЭМ) лечения: озон- и лазеротерапией для повышения результативности лечения данной категории больных, предотвращения развития метатуберкулезных изменений в легочной ткани и фиброзных наслоений в плевральной полости, нормализации метаболитических процессов.

**Материалы и методы исследования.** Для оценки эффективности предлагаемой технологии лечения отобрано 54 больных с впервые диагностированным деструктивным ТБ с бактериовыделением осложненным ЭП. Больные разделены на две группы с учетом распространенности специфического процесса, наличия деструкции в легочной ткани при осложнении ЭП, принципов лечения: основная - I группа (25 больных), лечение которых проводилось комбинированным методом: режимы стандартизированной ХТ сочетали в интенсивной фазе лечения с ЭМ: озонотерапией, поверхностным лазерным облучением, сфокусированным на проекцию плеврального выпота после прекращения экссудации в плевральную полость и внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК); II группа референтная (29 больных) - лечение, больных проводилось только по режимам стандартизированной ХТ. Бактериологические исследования для выявления МБТ проводились согласно «Инструкции бактериологической диагностики туберкулезной инфекции», утвержденной приказом МЗ Украины, а также молекулярно-генетическим методом определения мультирезистентности МБТ с использованием систе-

мы GenExpert. Определение чувствительности / устойчивости МБТ к АМБП проводилось по тесту медикаментозной чувствительности при культуральном подтверждении бактериовыделения. Распространенность специфического процесса в легких и наличие полостей распада в легочной ткани подтверждались рентгено-томографически и компьютерными исследованиями на соответствующих срезах. Возраст пациентов варьировал от 20 до 65 лет. Большинство обследуемых пациентов составляли лица мужского пола - 78,8%. Основными критериями оценки эффективности лечения больных с впервые диагностированным деструктивным ТБ легких с бактериовыделением при осложнении ЭП были частота и сроки прекращения бактериовыделения, частота закрытия полостей распада в легочной ткани, а также наличие остаточных метатуберкулезных изменений после завершения стационарного этапа лечения.

Проанализирована динамика изменений активности аденозиндезаминазы (АДА), показателей белков острой фазы воспаления, уровня эндогенной интоксикации по содержанию молекул малой и средней массы (МСМ) до и после окончания интенсивной фазы лечения в двух группах больных в соответствии с общепринятыми методами. Статистическую обработку данных проводили с определением среднего значения, стандартного отклонения, 95% -го и 99% -го доверительных интервалов. Вероятность возможной ошибки каждого показателя рассчитывали по статистическим критериям Стьюдента. Различия между результатами считались достоверными при  $p < 0,05$ . Исследования проведены с учетом основных «Правил этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека», приказов МЗ Украины. Исследование предусматривало соблюдение концепции информированного согласия пациента, оценки риска вреда и пользы, принципа конфиденциальности и уважения к личности пациентов, выступающих объектом медицинского исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Туберкулезный процесс приводит к значительным нарушениям обмена активности металлоферментов в организме больных и в свою очередь вызывает нарушение окислительно-восстановительных процессов, ухудшение тканевого дыхания и накопление недоокисленных продуктов обмена [1]. Применение квантовой терапии вносит свои существенные изменения в перераспределении метаболических процессов. Применение стандартизированных режимов ХТ в течение интенсивной фазы не имело

существенного влияния на изменение активности трансферрина ( $6,6 \pm 0,20$  усл. ед. до лечения и  $6,5 \pm 0,03$  усл. ед. после ХТ,  $p > 0,05$ ) в то время, как сочетание ХТ с комбинацией ЭМ лечения способствовало достоверному снижению этого показателя ( $6,8 \pm 0,12$  усл. ед. до  $6,2 \pm 0,14$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ). Анализ проведенных исследований выявил, что концентрация гаптоглобина после примененных режимов лечения как у больных I основной, так и II референтной групп достоверно снизилась по сравнению с исходными данными и незначительно отличалась от показателей здоровых лиц ( $1,3 \pm 0,03$  г/л в основной и  $1,3 \pm 0,06$  г/л в референтной группе против  $1,12 \pm 0,03$  г/л у здоровых,  $P_1 > 0,05$ ;  $P_2 > 0,05$ ). Церулоплазмин (Цп) - медьсодержащий гликопротеид  $\alpha_2$  - глобулиновой фракции плазмы крови, активность которого в сыворотке крови повышена при всех формах активного туберкулеза легких [2-3, 4], наиболее отчетливо (в 3 раза) повышался при осложнении туберкулеза экссудативным плевритом. Применение ЭМ в сочетании с стандартизированной ХТ достоверно в 1,5 раза снизило активность Цп до  $1,9 \pm 0,11$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ . По завершении интенсивной фазы ХТ активность Цп у больных референтной группы достоверно не отличалась от исходных показателей ( $2,6 \pm 0,22$  мкмоль/л против  $2,9 \pm 0,19$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ). Исследование активности системы протеиназ и их главного ингибитора  $\alpha_1$ -АТ выявило тенденцию к увеличению емкости системы после проведенных курсов лечения, более выраженную в группе больных, которым применили преформированные физические факторы: общая активность протеиназ достоверно снизилась с  $1,8 \pm 0,03$  мкмоль/л·с до  $1,2 \pm 0,05$  мкмоль/л·с,  $p < 0,05$ . С активностью АДА, ключевой фермент пуринового метаболизма, тесно связаны иммунологические процессы в организме больных ТБ легких. От активности данного фермента зависит внутриклеточная концентрация аденозина и дезоксиаденозин - пуриновых метаболитов, которые играют важную роль в процессах кооперативных взаимодействий клеток иммунной системы. Данные об изменении энзиматической активности АДА в сыворотке крови при туберкулезе легких немногочисленные, а изучению активности фермента при применении озono-, лазеротерапии посвящены лишь единичные работы. Применение комбинации ЭМ на фоне стандартизированной ХТ, как и сама ХТ интенсивной фазы достоверно снизила активность АДА в 1,6 раза, которая исходно была повышенной вдвое. Существенным фактором положительного воздействия применяемых ЭМ на течение специфического

процесса является ускорение нормализации процессов ПОЛ, о чем свидетельствует существенное снижение (на  $69,0 \pm 3,77\%$ ) с  $18,6 \pm 1,49$  до  $5,4 \pm 0,16\%$  ( $P < 0,05$ ) общей оксидантной активности плазмы и нормализация уровня перекисного гемолиза эритроцитов (с  $9,1 \pm 0,8\%$  до  $2,1 \pm 0,04\%$ ,  $p < 0,05$ ). Одновременно в этой группе больных происходит снижение уровня эндогенной интоксикации от первоначального: с  $0,49 \pm 0,02$  усл. ед. до  $0,24 \pm 0,01$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Применение стандартизированных режимов лечения обеспечило снижение общей оксидантной активности плазмы в течение интенсивной фазы на  $34,7 \pm 3,04\%$  (с  $15,6 \pm 1,87\%$  до  $10,2 \pm 2,05\%$ ,  $p < 0,05$ ). Это вдвое меньше, чем при применении ЭМ на фоне ХТ. Интенсивность перекисного гемолиза Ег у больных референтной группы в интенсивной фазе ХТ не изменилась, содержание МСМ достоверно снизилось с  $0,47 \pm 0,013$  усл. ед. до  $0,26 \pm 0,012$  усл. ед.,  $p < 0,05$  - и незначительно отличалось от величин зафиксированных у здоровых лиц. Применение способа комплексного лечения с использованием озono-, лазеротерапии у данного контингента больных обеспечивает статистически достоверное снижение до нормы уровня гликопротеидов, сопровождается нормализацией показателей системы антиоксидантной защиты, установлением равновесия между протеиназами и ингибиторами протеиназ, снижением интенсивности оксидантных процессов и уровня эндогенной интоксикации.

Разработанный способ лечения с использованием озono- и лазеротерапии способствовал не только рассасыванию очаговых теней и инфильтрации легочной ткани, а также менял величину и форму полостей распада в легочной ткани, а в большей половине больных ( $65,0\%$ ) способствовал заживлению их, кроме того у  $77,4\%$  больных данной категории предупреждал развитие метатуберкулезный фиброзных сращений между висцеральным и париетальным плевральными листьями, восстанавливающим полноценную экскурсию легких при дыхании, предотвращал развитие дыхательной недостаточности, полностью снимал болевой синдром, восстанавливая полноценную функциональную активность легочной системы и существенно повышал результативность стандартизированной ХТ на стационарном этапе лечения.

**Выводы.** Сочетание методов химио-озono-лазеротерапии дает уникальную возможность использования эффекта взаимного усиления и взаимодополнения их действия с целью оптимизации тонких метаболических процессов в организме больного, обеспечивает высокий уровень эффективности ХТ больных с впервые диагностированным деструктивным ТБ легких с бактериовыделением осложненным ЭП, позволяет в значительно более короткие сроки достичь более полноценного восстановления нарушенных полифакторных систем крови, чем при применении одних фармакологических средств, что обуславливает целесообразность широкого применения разработанной технологии в фтизиатрической практике

### Литература

1. Mazhak K. *Clinical and biochemical indices in the evaluation of the effectiveness of treatment of chemoresistant pulmonary tuberculosis* / Mazhak KD, Tkach OA, Platonova IL, Pisarenko Ye.I., Holubchenko L.K., Meschikha O.I., Novosad M. K.M., Melnichuk T.M., Bozhko L.G. / Collection of articles of the scientific and information center „Знання” on the materials of XLIV of the international scientific and practical conference: “The development of science in the XXI century”, Kharkiv: collection with articles (level of standard, academic level). - X.: Science and Information Center “Знання”, 2019. -pp. 36-48.
2. Mazhak K. *Influence of ozone-, laser-therapy on metabolic processes, efficacy of chemotherapy of pulmonary tuberculosis with bacterial release* / KD Mazhak, GA Ivanov, E.A. Tkach, IL Platonova. Tuberculosis of the modern period. - Minsk, 2012. - P. 262-264.
3. Mashak K.D. *Peculiarities of systemic inflammatory response in patients with pulmonary tuberculosis are complicated by exudative pleurisy when chemotherapy is used* / Mazhak KD, Tkach OA, Pavlenko O.V. Modern problems of epidemiology, microbiology, hygiene and tuberculosis. - Issue 10. - Lviv, 2013. - P. 377-380.
4. Tarasiev M. *On the effect of ceruloplasmin conformation on its activity: significance for clinical analysis* / Tarasiev M. Yu., Saburenkova E. P., Danzig I. I., Moshkov K. A., Rylkov V. V. Questions honey chemistry - 1991. - Vol. 37, No. 5. - P. 43-468.
5. Biochemical aspects of the action of frequency-modulated helium-neon laser radiation in patients with pulmonary tuberculosis / Mazhak KD, Ivanov GA, Otchich O. *Modern problems of epidemiology, microbiology, hygiene and tuberculosis*. - Lviv, 2013: (10) :P. 388-392.

## CLINICAL EFFICIENCY OF SODIUM SELENITE IN TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Svetlana MATVYEYeva, PhD, MD, associate professor  
Olga SHEVCHENKO, MD, professor

Kharkov National Medical University

**Резюме.** Клиническая эффективность селенита натрия в лечении больных туберкулезом с аутоиммунным тиреоидитом.

*Цель работы* — изучить эффект препарата селена на тиреоидный статус и исходы химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с аутоиммунным тиреоидитом. *Материалы и методы.* Эффект селена на тиреоидный статус и исходы химиотерапии изучали при наблюдении за 180 больными туберкулезом с патологическими структурными изменениями щитовидной железы. Из них 3 подгруппы наблюдения получали натрия селенит в течение первых 2 мес. стандартной химиотерапии, а 3 подгруппы контроля - только стандартную химиотерапию. В сыворотке венозной крови у всех пациентов до начала терапии и через 2 мес. после ее начала определяли иммуноферментативным методом уровни селена, свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Кроме того, сравнивали эффективность лечения (процент прекращения бактериовыделения и заживления деструкций) в течение фазы интенсивной терапии. *Результаты и обсуждение.* У больных туберкулезом, в том числе в подгруппах с мультирезистентным процессом и ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, в сочетании с тиреопатиями установлен субклинический гипотиреоз, усугубляющийся на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Назначение натрия селенита в интенсивную фазу лечения больных туберкулезом при сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом или патологическим эутиреоидным синдромом приводило к учащению абациллирования на 6,66—20 % и заживления деструкций на 10 % при сравнении с контролем. *Выводы.* У больных туберкулезом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом натрия селенит восстанавливает функцию щитовидной железы и оптимизирует результаты химиотерапии. Селенит натрия может быть рекомендован в качестве препарата сопровождения при химиотерапии таких пациентов.

**Ключевые слова:** Туберкулез, щитовидная железа, селен, результаты химиотерапии.

### Summary.

*Objective* — to study the effect of selenium on the thyroid status and chemotherapy outcomes of patients with cavitary pulmonary tuberculosis and thyroid pathology.

*Materials and methods.* Effect of selenium on thyroid status and chemotherapy outcomes was studied by observing the 180 patients with tuberculosis and autoimmune thyroiditis. Patients of these 3 subgroups of observations received selenium nitric during the first 2 months of standardized chemotherapy, and 3 control subgroups - only standardized chemotherapy. In the serum of venous blood in all patients prior to initiating therapy and at 2 months of its beginning content levels of selenium, free thyroxine, thyroid stimulating pituitary hormone, antibodies to thyreoglobulin and thyroid peroxidase were determined by of an ELISA method. In addition, cure rates (% of bacteriological and destruction healing) were compared during the phase of intensive therapy. *Results and discussion.* In patients with tuberculosis in combination with autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism or pathological euthyroid syndrome was established, aggravated against the background of antituberculosis chemotherapy. When included in the complex treatment of patients with tuberculosis with autoimmune thyroiditis sodium selenite, the function of the thyroid gland was restored. Assigning sodium selenite to the intensive phase of treating patients with tuberculosis when combined with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism led to an increase in stopping of bacilli excretion by 6.66–20% and healing of destruction by 10% when compared with control. *Conclusions.* In patients with tuberculosis and autoimmune thyroiditis selenium nitric restored thyroid function and optimized the results of chemotherapy. Selenium nitric can be recommended as a drug accompaniment during chemotherapy for these patients.

**Key-words:** tuberculosis, thyroid, selenium, chemotherapy outcomes.

Despite some improvement in the situation with tuberculosis in Ukraine, it remains difficult and even prognostically unfavorable [10]. In the conditions of the epidemic, the deterioration of the pathomorphosis of tuberculosis, the spread of threatening rates of manifestations of drug resistance of mycobacteria

and co-infection of tuberculosis / HIV, an associated pathology worsening the running of tuberculosis is of great importance. Equally important is the relationship between endocrine and immune changes in the running of tuberculosis. According to modern notions, tuberculosis refers to interleukin-dependent immuno-

deficiency's, which is accompanied by pronounced changes in the cytokine network of the body. The role of thyroid hormones in the formation of cellular immunity is well known. Cells of the monocyte-macrophage system are activated by thyroid gland directly and indirectly. Thyroid pathology, in particular autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism, have been found to exacerbate the running of tuberculosis and adversely effects on the results of anti-TB chemotherapy [1,2,4-8]. Negative influence of the disturbed function of the thyroid gland on the consequences of anti-TB chemotherapy is associated with its effect on the state of cellular immunity [3,9]. One of the decisive factors in the normal functioning of the thyroid gland is its sufficient supply by selenium [12,13,17,18,20,21,23]. Selenium is necessary for the activation and metabolism of thyroid hormones, the elimination of endogenous and exogenous hydroperoxidases [11]. The source of selenium replenishment is food. However, soil and water in Ukraine as in other European countries for the last 100-200 years are characterized by low levels of selenium.

**Objective:** to study the effect of sodium selenite on thyroid state and the consequences of chemotherapy in patients with cavitary pulmonary tuberculosis with autoimmune thyroiditis.

**Materials and methods.** The study involved 180 patients with pulmonary tuberculosis and autoimmune thyroiditis aged from 18 to 67 years.

The average age of patients was 34.43 years. In the gender perspective, men prevailed - 87%. Observation was carried out in the conditions of the hospital of the regional anti-tuberculosis dispensary № 1 in Kharkov. The research was conducted within the framework of the research theme «Study of mechanisms and determination of markers of favorable and unfavorable running of tuberculosis» (State registration number 0113U002283). Autoimmune pathology of thyroid was confirmed by typical pathological changes of this organ which was established by ultrasound examination on the diagnostic apparatus SSF-240A manufactured by Toshiba Medical Systems.

The diffuse pathology of the thyroid gland with heterogeneity of its structure and the heterogeneity of acoustic density with hyperplasia of the gland, hypoplasia or without change in its volume prevailed, which is typical for autoimmune thyroiditis.

The patients were divided into 6 groups: the observation group 1a - patients with drug-sensitive tuberculosis with standardized chemotherapy (SCT) receiving selenium (TB + SCT + Se) and the comparison group 1b - patients with tuberculosis with SCT (TB + SCH) who did not receive selenium; observa-

tion group 2a - patients with TB / HIV co-infection with SCT (TB / HIV + SCT + Se) received selenium and comparison group 2a - patients with TB / HIV co-infection with SCT (TB / HIV + SSH); who did not receive selenium; observational group 3a - patients with multidrug resistant tuberculosis and individual chemotherapy (ICT) including ethinamind (or prothionamind) and PAS who received selenium (MRTB + ICT + Se) and comparison group 3b - multidrug-resistant tuberculosis with the same individual chemotherapy (ICT) including ethinamind (or prothionamind) STDs who did not receive selenium (MRTB + ICT).

All patients were examined before treatment and after 2 months of chemotherapy in accordance with the standards for monitoring tuberculosis patients during the treatment. Patients in the intensive phase of treatment had standardized chemotherapy, including rifampicin and patients with MRTB - individualized anti-TB chemotherapy, included ethionamide (prothionamide) and PAS/

Co-infection patients also received high-active antiretroviral therapy (HAART) regardless of the level of T-lymphocytes in the blood.

In the complex treatment of patients in the observation group, sodium selenite was included in the form of the drug cefacel (Cefak, Germany) with 200 micrograms per day per os for 2 initial months. The comparison groups did not receive the drug se

The levels of selenium (Se) were in the serum of venous blood in all patients before the start of the therapy and after 2 months of therapy in the Synevo laboratory on the Perkin Elmer Zeeman AAS 4110 analyzer. Levels of free thyroxine (T4 free), thyroid stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroglobulin (a / t TG) and thyroperoxidase (a / t TPO) were measured in the serum of venous blood in all patients before the start of therapy and after 2 months of therapy by the immunoassay ELIZA method.

Biochemical parameters before and after 2 months of therapy were compared between the respective monitoring and control groups. In addition, the rates of treatment effectiveness (%of the stopping of bacterial excretion and healing of the cavities) were compared during the intensive phase of the treatment.

Statistical processing of the data obtained by the method of variation statistics using the standardized package of calculations Microsoft Excel XP. The probability of a divergence of averages was determined by the Student's t criterion. The critical level of significance (P) in checking statistical hypotheses was assumed to be 0.05.

**Results and discussion.** In patients with tuber-

Table 1

The function of the thyroid gland and the content of selenium in the blood in different groups of patients with tuberculosis before and after 60 days of integrated therapy

Groups	T4free (pmol/l)	TSH (IU / ml)	A/t to TPO (IU / ml)	A/t to TG (IU / ml)	Se (μg / l)
<b>1a:</b> TB+AIT +Se (n=30)	<sup>1</sup> 11,12±0,80	<sup>1</sup> 4,30±1,20	<sup>1</sup> 42,64±2,72	<sup>1</sup> 16,88±1,39	<sup>1</sup> 66,2 ±8,30
	<sup>2</sup> 13,32±0,78	<sup>2</sup> 2,12±0,90	<sup>2</sup> 4,32±0,14*	<sup>1</sup> 16,88±1,39*	<sup>2</sup> 95,39±8,45*
<b>1b:</b> TB+AIT (n=30)	<sup>1</sup> 11,21±0,67	<sup>1</sup> 4,00±1,41	<sup>1</sup> 38,54±1,27	<sup>1</sup> 18,54±1,83	<sup>1</sup> 66,36±9,93
	<sup>2</sup> 8,12±0,80**	<sup>2</sup> 4,80±1,52**	<sup>2</sup> 43,22±1,65**	<sup>2</sup> 21,54±1,18**	<sup>2</sup> 68,50±5,35**
<b>2a:</b> TB/HIV+ AIT+Se (n=30)	<sup>1</sup> 9,89±1,20	<sup>1</sup> 3,12±0,34	<sup>1</sup> 31,12±4,34	<sup>1</sup> 30,30±4,48	<sup>1</sup> 63,27±10,79
	<sup>2</sup> 12,97±0,76*	<sup>2</sup> 1,87±0,23*	<sup>2</sup> 2,12±0,21*	<sup>2</sup> 4,03±3,66	<sup>2</sup> 94,69±9,52*
<b>2b:</b> TB/HIV+ AIT (n=30)	<sup>1</sup> 10,00±0,93	<sup>1</sup> 3,43±0,13	<sup>1</sup> 7,88±3,91	<sup>1</sup> 29,81±3,87	<sup>1</sup> 64,01±9,43
	<sup>2</sup> 10,37±1,01	<sup>2</sup> 4,12±0,61	<sup>2</sup> 6,77±4,11	<sup>2</sup> 30,12±5,12**	<sup>2</sup> 68,20±8,92**
<b>3a:</b> MRTB+ AIT+Se (n=30)	<sup>1</sup> 10,22±1,15	<sup>1</sup> 1,44±0,79*	<sup>1</sup> 4,77±0,38	<sup>1</sup> 3,13±1,05	<sup>1</sup> 56,66±6,89
	<sup>2</sup> 14,34±0,94*	<sup>2</sup> 1,29±0,05	<sup>2</sup> 3,76±0,81*	<sup>2</sup> 2,25±1,22*	<sup>2</sup> 107,0±10,57**
<b>3b:</b> MRTB+ AIT (n=30)	<sup>1</sup> 10,71±0,98	<sup>1</sup> 1,08±0,04	<sup>1</sup> 4,87±0,98	<sup>1</sup> 6,13±1,05	<sup>1</sup> 57,00±7,16
	<sup>2</sup> 8,33±0,87**	<sup>2</sup> 3,87±0,67* **	<sup>2</sup> 4,24±0,96	<sup>2</sup> 7,58±1,15	<sup>2</sup> 76,50±11,54* **

**Note 1:** 1 - data before treatment; 2 - after 60 days of therapy.

**Note 2:** \* The probable difference between the parameters within the group in the treatment ( $p \leq 0.05$ ). . \*\* Likely difference between the indicators of observation and comparison groups ( $p \leq 0.05$ ).

culosis and autoimmune thyroiditis a decreased average serum content of selenium ( $66.2 \pm 8.30$ )  $\mu\text{g} / \text{l}$  in group 1a and ( $66.36 \pm 9.93$ )  $\mu\text{g} / \text{l}$  in group 1b was noticed in compare with normal rate (4-130  $\mu\text{g} / \text{l}$  iter). Low-normal mean free thyroxine value ( $11.12 \pm 0.8$ )  $\text{pmol} / \text{l}$  in group 1a and ( $11.21 \pm 0.67$ ) in group 1b and increase in TSH level ( $4.30 \pm 1.20$ )  $\mu\text{M} / \text{ml}$  in group 1a and ( $4.00 \pm 1.41$ )  $\mu\text{M} / \text{ml}$  in group 1b (Table 1) indicate the development of subclinical hypothyroidism in these patients.

Increase of antithyroid antibodies to thyroperoxidase to ( $42.64 \pm 2.7$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  in group 1a and to ( $38.54 \pm 1.27$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  in group 1b and thyroglobulin to ( $16.88 \pm 1.39$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  in group 1a and up to ( $18.54 \pm 1.83$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  in group 1b is a marker of the autoimmune process in the thyroid gland in patients with both subgroups (1a and 1b).

At the end of the intensive phase of chemotherapy, after a 2-month application of sodium selenite, the average level of selenium is likely to increase to ( $95.39 \pm 8.45$ )  $\mu\text{g} / \text{l}$  in group 1a compared with group 1b ( $68.50 \pm 5.35$ )  $\mu\text{g} / \text{l}$ .

The level of free thyroxine in the group of patients 1a significantly increased to ( $13.32 \pm 0.78$ )  $\text{pmol} / \text{l}$ , and the average level of TSH significantly decreased to ( $2.12 \pm 0.90$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  compared with

the control group (group 1b), in which on the background of chemotherapy there is a further decrease in the mean free thyroxine level to ( $8.12 \pm 0.80$ )  $\text{pmol} / \text{l}$  and an increase in the average level of TSH to ( $4.80 \pm 1.52$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  compared with baseline levels these hormones. The level of anti-TPO antibodies is believed to decrease as compared with baseline levels ( $42.64 \pm 2.72$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  to ( $4.30 \pm 0.14$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  and compared with the comparison group ( $38.54 \pm 1.27$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  and ( $43.22 \pm 1.65$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  (Table 1). The level of antibodies to TG also decreases as compared with the starting level of ( $16.88 \pm 1.39$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  to ( $16.88 \pm 1.39$ )  $\text{IU} / \text{ml}$ , and when compared with the comparison group in which the level Antibodies to thyroglobulin increase in the process of chemotherapy with ( $18,54 \pm 1,83$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  to ( $21,54 \pm 1,18$ )  $\text{IU} / \text{ml}$  (Table 1). The results indicate the restoration of the function of the thyroid gland under the influence of selenium in patients with tuberculosis, as well as the tread effect of this trace element in the process of chemotherapy in the thyroid gland.

Autoimmune changes in the thyroid gland in co-infection with TB / HIV are accompanied by selenium deficiency  $63.27 \pm 10.79$   $\mu\text{g} / \text{l}$  (group 2a) and ( $64.01 \pm 9.43$ )  $\mu\text{g} / \text{l}$  (group 2b). The prescription of sodium selenite restores selenium to normal ( $94.69$

Table 2

**Results of chemotherapy in patients with tuberculosis and autoimmune thyroiditis, depending on the level of selenium**

Parameters	TB+AIT+Se (n=30) Abs. (%)	TB+AIT (n=30) Abs. (%)	TB/HIV+ AIT+Se (n=30) Abs. (%)	TB/HIV+ AIT +Se (n=30) Abs. (%)	MRTB+ AIT+Se (n=30) Abs. (%)	MRTB+ AIT (n=30) Abs. (%)
Stopping of bacilli excretion	24 (80)	26 (86,66)	20 (66,66)	14 (46,66)	15 (50,0)	17 (56,66)
Cavities healing	15 (50)	11 (40,0)	13 (43,33)	10 (33,33)	10 (33,33)	7 (23,33)

$\mu\text{g} / \text{l}$ ). This group of patients also has a decrease in its hormonal activity, as evidenced by the average low-normal value of the level of free thyroxine (9.89 pmol / l) and a fairly high level of TTG (3.43 IU / ml). In the comparison group (group 2b), chemotherapy in the intensive phase leads to an increase in the average level of TSH (from 3.43 to 4.12 IU / ml), which indicates a weakening of the thyroid status of a patient with co-infection with tuberculosis / HIV under the influence of anti-TB drugs. The application of sodium selenite in the observation group of patients with co-infection leads to a significant increase in the mean free thyroxine level within the normal range (12.97 pmol / l) and a decrease in TSH level to normal (1.87  $\mu\text{M} / \text{ml}$ ), which optimizes the functional state thyroid gland without the use of thyroid hormones. In the group of co-infected patients receiving sodium selenite, there is also a significant decrease in the average level of antibodies to thyroperoxidase as compared to the baseline (from 31.12 to 2.12 IU / ml) and in comparison with the comparison group (2.12 and 6.77 IU / ml).

In the group of patients with multidrug-resistant tuberculosis and with pathological changes of the thyroid gland, the lowest average selenium level is observed in comparison with other groups (56.66  $\mu\text{g} / \text{l}$ ) (group 3a) before treatment commences. In the same group, there is a low-normal mean free thyroxine level (10.22 pmol / l) with normal values of TSH (1.08 IU / ml). In the comparison group (group 3b), on the background of intensive chemotherapy, a decrease in the mean free thyroxin level to a low anomalous value (from 10.71 to 8.33 pmol / l) was recorded.

The application of sodium selenite in the observation group 3a, restoring the normal content of selenium in the blood to 107.0  $\mu\text{g} / \text{l}$ , not only prevents further reduction of free thyroxine, as in the comparison group 3b, but also causes its significant increase within normal physiological values (14, 34 pmol / liter).

The results of the study show the damaging effect of tuberculous infection on the thyroid gland and the presence of subclinical hypothyroidism in patients

with tuberculosis with structural thyroid disorders. The obtained data confirm the ability of anti-TB drugs to reduce the function of the thyroid gland, as noted by numerous studies.

Sodium selenite, compensating for the deficiency of selenium in the body of patients with tuberculosis and autoimmune thyroiditis, restores the function of the thyroid gland in the observation groups (*groups 1a, 2a and 3a*), while in the comparison groups (*groups 1b, 2b and 3b*) in the process phase of intensive chemotherapy there is a further weakening of the thyroid function. The results of the study also confirm the ability of selenium to lower the titer of antibodies to thyroperoxidase, as reflected in a number of publications [14, 19, 24].

Thus, selenite sodium provides a tread and stimulating effect on the thyroid gland of patients with tuberculosis with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism or pathological euthyroid syndrome and may be recommended as a therapy for the maintenance of chemotherapy in these individuals.

In evaluating the effect of selenium on the results of chemotherapy of patients with tuberculosis until the end of the intensive care phase, it was found that in 1a, the bacterial excretion stopped in 24% of patients, which is 6.66% more than in the comparison group. In the same group, the rate of healing of caverns is 10% higher when compared with the control group (*group 1b*) (Table 2).

In the group of TB / HIV co-infected patients receiving selenium (*group 2a*), stopping of bacilli excretion to the end of the intensive care phase occurred in 20 cases (66.66%), in the comparison group - in 14 cases (46.66%) (*group 2b*). The destruction of destructions in this group came in 13 (43,33%) - by 10% more compared with the comparison group - 10 cases (33,33%). In patients with multi-resistant tuberculosis with pathology of the thyroid gland receiving sodium selenite, stopping of bacilli excretion to the end of the intensive care phase occurred in 15 cases (50.0%) and the destruction of lesions - in 10 cases (33.33%). The



corresponding indicators in the comparison group were 17 cases (56.66%) 7 cases (23.33%).

The obtained results reflect the positive effect of selenium on the results of chemotherapy, increasing the termination of bacterial release by 6.66% - 20% and healing destruction by 10% when compared with control. The obtained data confirm the results of studies by other authors on the positive effects of selenium on the effects of TB treatment [15].

### Conclusions

1. In patients with tuberculosis and AIT in a drug-susceptible process and co-infection with tuberculosis / HIV, subclinical hypothyroidism is observed, and in the case of multi-resistant tuberculosis, a pathological euthyroid syndrome.

2. Anti-tuberculous chemotherapy, which includes rifampicin, thioamides and PAS in patients with tuberculosis and AIT leads to further deepening of hypothyroidism.

3. Inclusion in the complex therapy of various groups of patients with tuberculosis in combination with AIT of sodium selenite leads to the restoration of the function of the thyroid gland and provides a tread effect in relation to thyrotoxic action of anti-TB chemotherapeutic agents.

4. The appointment of sodium selenite in the intensive phase of treatment of patients with tuberculosis in combination with AIT improves the results of chemotherapy, which leads to an increase in stopping of bacilli excretion by 6.66% -20% and healing destruction by 10% when compared with control.

5. Sodium selenite may be recommended as a satellite therapy when performing chemotherapy of a patient with tuberculosis and AIT in combination with subclinical hypothyroidism and pathological euthyroid syndrome.

### References

1. Matveyeva S.L., Cherenko S.O., Shevchenko O.S. *A method for estimating the course of pulmonary tuberculosis in patients with thyroid dysfunction* / S.L. Matveeva, S.O. Cherenko, O.S. Shevchenko // Patent of Ukraine for Utility Model No. 66307, Certificate of Invention, 2012.
2. Matveyeva S.L. *Method of treatment of patients for the first detected destructive tuberculosis of lungs* / Patent of Ukraine to Utility Model No. 66308, Certificate of Invention, 2012.
3. Matveyeva S.L. *Selenium content, thyroid status and cytokine balance in patients with pulmonary tuberculosis* // Infectious diseases. - 2013. - Vol. 4 - P.74-80.
4. Matveyeva S.L. *Comparative study of thyroid state in new cases of pulmonary tuberculosis and tuberculosis cases treated previously* // Experimental and Clinical Medicine. - 2014 - Vol.4 (65). - P.132-135.
5. Matveyeva S.L. *The effect of selenide deficiency compensation on the effectiveness of treatment of chemoreceptor tuberculosis in patients with thyroid pathology* // International Endocrinology Journal. - 2015 – Vol. 1 (65). - P.9-13.
6. Matveyeva S.L., Shevchenko O.S., Kalmykova I.M. *A method for treatment of patients with pulmonary tuberculosis with thyroid pathology* // Informational letter, Kyiv, Ukrmedpatentinform, Ministry of Health of Ukraine, No 285-2016; 2017
7. Matveyeva S.L., Shevchenko O.S., Kalmykova I.M. *Method of treatment of patients with cavitary pulmonary tuberculosis with a dysfunction of the thyroid gland without obvious clinical manifestations of hypothyroidism* // Patent for Utility Model No. 113097, January 10, 2017, Bul. No. 1
8. Matveyeva S.L. *Clinical characteristics and outcomes of chemotherapy of pulmonary tuberculosis in patients with thyroid gland pathology* // Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection. - 2011. – Vol.2 (05). - P. 39-44.
9. Matveyeva S.L. *Influence of functional state of the thyroid gland on indicators of immunity of patients with tuberculosis* // Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV-infection. - 2016 - Vol. 2 (25). - C.40-44.
10. Feschenko Y.U., Lytvynenko N.A., Pogrebna M.V., Senko Yu.O., Protsyk L.M., Grankina N.V. // *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV-infection*. - 2016 – Vol. 2 (25). - C.22-29.
11. Abramova N.O., Pashkovska N.V., Berezova M.S. *Peculiarities of antithyroid autoimmunity indicators in 2 type diabetic patients depending on leptin level in blood serum and their dynamics as a result of sodium selenite treatment* // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – Vol. (65). – C.9-13.
12. Brigelius-Flohé R. *The evolving versatility of selenium in biology* // Antioxid Redox Signal. – 2015. – Vol. 23 (10). – C.757-760.
13. Drutel A., Archambeaud F., Caron P. *Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians* // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2013. – Vol.78 (2). – P.155-164.
14. Duntas L.H. *The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis* // Hormone. Metab. – 2015. – Vol.47 (10). – P.721-726.
15. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T.D. *Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis* // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. – Vol.6. – CD006086. PMC 4981643
16. Lacka K., Szeliga A. *Significance of selenium in thyroid pathology* // Pol. Merkur. Lekarski. – 2015. – Vol. 38 (228). – P.348-353.
17. Osadsiv O.I., Kravchenko V.I., Andrusishyna I.M. *Selenium efficiency in prophylaxis and complex treatment of diffuse goiter* // Lik. Sprava. – 2014. – Vol.7-8. – P.110-116.
18. Sakiz D., Kaya A., Kulaksizoglu M. [et al] *Serum selenium levels in euthyroid nodular diseases*// Biol. Trace Elem. Res. – 2016. – Vol. 174 (1). – P. 21-26.
19. Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellos T.G. [et al] *Selenium supplementation in the treatment of Hashimo-*

to's // Blackwell Publishing Ltd Clinical Endocrinology–2013. – Vol.78. – P.155-174.

20. Watt T., Cramon P., Bjorner J.B. [et al] *Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for randomized controlled trial* // *Trials*. – 2013. – Vol. 14 (119). – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782950>.

21. Winther K.H., Bonnema S.J., Cold F. *Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population* // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. Vol.172 (6). – P.657-667.

22. Wichman J., Winter K.H., Bonnema S.J. *Selenium supplementation significantly reduces thyroid antibodies levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis*, // *Thyroid*. – 2016. Vol. 26 (12). – P.1681-1682.

23. Zagrodzki P., Ratajczak R. *Selenium status, sex hormones, and thyroid function in young women* // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 22(4). – P.296-304.

24. Zuuren E.J., Albusta Y.A., Fedorowicz Z. [et al]. *Selenium supplementation of Hashimoto thyroiditis: summary of a Cochrane systematic review* // *Eur. Thyroid. J.* – 2014. – Vol. 3(1). – P.25-31.

## ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Елена ТКАЧ, канд. мед. наук,  
Квитослава МАЖАК, канд. биол. наук,  
Евгений ПИСАРЕНКО

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены  
Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого

### Резюме

Высокий удельный вес широкой мультирезистентности микобактерий туберкулеза среди новых случаев заболевания туберкулезом, рост частоты выявления запущенных деструктивных форм мультирезистентного туберкулеза (МР ТБ) с наличием поликаверноза среди впервые диагностированных случаев обуславливает поиск новых, пациент-ориентированных подходов к ведению случая. Назначение индивидуальных режимов этиопатогенетического лечения с применением средств разнонаправленного действия - озон-лазеротерапии позволяет повысить результативность химиотерапии, увеличить частоту «излечения» больных, предотвращает развитие рецидива МР ТБ легких.

**Ключевые слова:** профилактика, рецидив, мультирезистентный туберкулез

### Summary. Prevention of multidrug-resistant tuberculosis reactivity with using innovation technologies

The high proportion of advanced and pre-expanded multidrug resistance TB mycobacteria in both new and repeated cases of tuberculosis, an increase in the frequency of detection of neglected destructive forms of multidrug-resistant tuberculosis (MR TB) with the presence of polycavernosis among the newly diagnosed cases leads to the search for new, patient-oriented approaches to case management. The appointment of individual regimens of etiopathogenetic treatment with the use of means of multi-directional action - ozone laser therapy can increase the effectiveness of chemotherapy, increase the frequency of «cure» of patients, which prevents the recurrence of MR TB.

**Key-words:** prevention, relapse, multidrug-resistant tuberculosis

Туберкулез продолжает оставаться глобальной проблемой во всем мире, в том числе и в Украине, хотя в последние годы отмечается стабильная положительная динамика в снижении эпидемических показателей (заболеваемости и смертности), однако снижения удельного веса лекарственно-устойчивого туберкулеза легких остается недостаточным, что приводит к увеличению количества больных мультирезистентным туберкулезом (МР ТБ), которые пополняют контингенты противотуберкулезных диспансеров больными с рецидивом

МР ТБ. Регистрируемый рост удельного веса как среди впервые выявленных больных МР ТБ (21,4%), так и больных с рецидивом заболевания (45,8%) свидетельствует не только о повышении эффективности лабораторных технологий выявления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), но и формировании «резервуара мультирезистентной инфекции». Наиболее неблагоприятными в эпидемиологическом и клиническом отношении являются больные с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, что

значительно снижает эффективность химиотерапии и обуславливает формирование качественно нового резервуара инфекции с расширенной мультирезистентностью к препаратам основного и резервного ряда. Поэтому проблема своевременного выявления, повышение эффективности лечения данной категории больных, контроль за эпидемическим процессом МР ТБ остается актуальным [1-4].

Проведен ретроспективный сравнительный анализ 330 историй болезни пациентов с вновь выявленным мультирезистентным туберкулезом легких (МР ТБ), которые были на стационарном лечении в КНУ ЛОС «Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр» за пятилетний период: у 2013 г. - 148 больных; у 2017 г. - 182 больных в возрасте 18-65 лет ( $36,7 \pm 3,4$  г.) с диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких. За возрастной-половым критерием установлено, что мужчины в обеих периодах наблюдения заболевали в 3 раза чаще (75,5% и 73,8 %) в сравнении с женщинами (24,5 % и 26,2 % соответственно) в продуктивном периоде от 30 до 45 лет (73,4 % и 71,9 % соответственно). В обеих группах больных преимущественно диагностировали диссеминированный (64,2% и 70,9% соответственно) нежели инфильтративный (35,8% и 29,1% соответственно) туберкулез легких с деструктивными изменениями в легочной ткани. По результатам теста медикаментозной чувствительности 148 больных установлено, что удельный вес вновь выявленной мультирезистентности МБТ к препаратам основного ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и пипразинамиду) у 2013 г. составил 68,2%, а удельный вес широкой лекарственной мультирезистентности (к препаратам основного ряда + фторхинолоны + аминогликозиды) среди новых случаев МР ТБ соответственно составил 31,8%. По истечении пяти лет в характере первичной мультирезистентности 182 вновь выявленных больных МР ТБ констатировано перераспределения удельного веса мультирезистентности к основному ряду препаратов в сторону ее уменьшения (36,3%) и возрастание удельного веса широкой мультирезистентности МБТ (63,7%) среди новых случаев МР ТБ.

Таким образом, характер перераспределения удельного веса мультирезистентности МБТ у вновь выявленных больных обуславливает необходимость поиска путей повышения эффективности лечения данной категории больных, усовершенствования эпиднадзора и подходов к ведению случаев МР ТБ на этапах наблюдения. Новые тех-

нологии повышения эффективности интенсивной фазы химиотерапии впервые диагностированных больных МР ТБ позволят улучшить качество лечения как на стационарном, так и на амбулаторном этапах ведения пациентов, предотвратить развитие рецидива заболевания.

Цель исследования заключалась в изучении клинической эффективности сочетания режимов химиотерапии (ХТ) с комбинацией эфферентных методов (ЭМ) в интенсивной фазе лечения вновь выявленных больных. Для исследования отобрано 2 группы: основная - 56 больных, схемы ХТ подбирались с учетом профиля мультирезистентности МБТ и в интенсивной фазе лечения дополняли внутривенным введением озонированного физиологического раствора (0,9% NaCl) с концентрацией озона 12 мг/л - 18 процедур + внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) гелий-неоновым лазером с частотными модуляциями (ЧМ) - 9 процедур. В референтной группе - 50 больных, лечение проводилось только с применением соответствующих режимов ХТ. Применение ЭМ в начале интенсивной фазы ХТ повышает эффективность лечения: так, частота прекращения бактериовыделения за первый месяц составила  $69,6 \pm 6,15\%$  у больных основной группы против  $53,3 \pm 9,11\%$  ( $p < 0,05$ ) у больных референтной, через 3 месяца интенсивность фазы ХТ прекращения бактериовыделения достигнуто в  $96,5 \pm 3,49\%$  против  $88,2 \pm 5,73\%$  соответственно.

После завершения стационарного этапа лечения закрытия полостей распада в легочной ткани достигнуто у  $73,7 \pm 3,49\%$  больных основной группы против  $47,6 \pm 5,48\%$  лиц референтной группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение ЭМ в интенсивной фазе химиотерапии существенно повышает клиническую эффективность лечения вновь выявленных больных МР ТБ с деструктивными изменениями в легких на стационарном этапе лечения, улучшает качество лечения в поддерживающей фазе химиотерапии на амбулаторном этапе и предотвращает развитие рецидива заболевания.

#### Литература

1. Characteristics of a Multi-Drug-resistant *Tuberculosis under Present-Day Conditions* Tkach O., Mazhak K., Platonova I., Pysarenko Ye. BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium.- Kyiv, Ukraine/ 20-24 May 2019 .- 229.
2. *Особенности клинико-лабораторных проявлений деструктивного туберкулеза легких, вызванного чувствительными и химиорезистентными микобактериями* / Мажак К.Д., Ткач А.А., Голубченко Л.К., Кизло

Н.А. // Актуальная Инфектология Vol. 7, No. 2, 2019 С.97-98. DOI: 10.22141 / 2312-413x.7.2.2019.161153.

3. *Эффективность применения лазерного излучения с частотной модуляцией в лечении больных химиорезистентным туберкулез* / Мажак К.Д., Ткач А.А., Писаренко Е.И., Щурко Г.В. // «Юбилейные терапевтические чтения. Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые направления развития»: Материалы научно-практической конференции с между-

народным участием, посвященные 100-летию со дня рождения академика Л. Т. Малой, 11-12 апреля 2019 / под ред. Д. Фадеенко и др. - Х., 2019. - С. 148 .

4. *Причины повторной активации туберкулезного процесса* / Мажак К.Д., Ткач А.А., Мишиха А.И., Лаповец Н.Е., Щурко В. // Научно-практическая конференция с международным участием «Ппульмонология и коморбидность» 28-29.03.19, Черновцы: Медуниверситет, 2019.-С.27-28.

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ (В И С).

Агигат КАДЫРОВА - профессор,  
Ирада АХУНДОВА - доктор философии по медицине,

Научно-Исследовательский Институт Легочных Заболеваний  
Баку, Азербайджанская Республика

*e-mail: dr.kadyrovah@mail.ru*

*e-mail: akhundova.irada@gmail.com*

**Summary. The effects of tuberculosis treatment on the function of the liver of XDR-TB patients with accompanying viral hepatitis (b and c)**

The purpose of this research is to study the effect of specific XDR-TB therapy on liver function in patients with concomitant viral hepatitis (B and C). The protocols of the Medical Consilium on the treatment of patients with Drug-Resistant Tuberculosis and the results of monitoring the treatment of XDR-TB patients for the period 06.06.2017– 13.06.2019 were analyzed. During this period, 469 patients started the treatment with XDR-TB (346 men, 127 women). The analysis showed that there were 54 XDR-TB patients with concomitant viral hepatitis (B and C).

The co-infection with hepatitis B and C is not a contraindication to the prescription of specific therapy for XDR-TB patients. Despite the fact that the drugs used are hepatotoxic, there have been no serious adverse reactions that contribute to the elimination of anti-tuberculosis treatment for XDR-TB patients with hepatitis B and C. An important condition is a thorough examination of the patient before treatment, monitoring the patient's condition on a monthly basis, timely prescription of treatment, stopping the progression of undesirable reactions arising from the use of anti-tuberculosis drugs from the therapy.

**Key-words:** tuberculosis, XDR-tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C

### Резюме

Влияние противотуберкулезного лечения на функцию печени больных с широкой лекарственной устойчивостью с сопутствующими вирусными гепатитами (В и С).

Целью данного исследования является изучение влияния специфической терапии ШЛУ-ТБ на функцию печени у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом (В и С). Проанализированы протоколы Медицинского Консилиума по лечению пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и результаты мониторинга лечения больных ШЛУ-ТБ за период 06.06.2017– 13.06.2019. За этот период 469 пациентов начали лечение ШЛУ-ТБ (346 мужчин, 127 женщин). Анализ показал, что было 54 больных ШЛУ-ТБ с сопутствующим вирусным гепатитом (В и С).

Коинфекция гепатитом В и С не является противопоказанием к назначению специфической терапии для пациентов с ШЛУ-ТБ. Несмотря на то, что используемые препараты являются гепатотоксичными, не было серьезных побочных реакций, которые способствуют отмене противотуберкулезного лечения больных ШЛУ-ТБ с гепатитом В и С. Важным условием является тщательное обследование пациента до начала лечения, ежемесячно

отслеживая состояние пациента, своевременно назначая лечение, останавливая прогрессирование нежелательных реакций, возникающих в результате использования противотуберкулезных препаратов из терапии.

**Ключевые слова:** туберкулез, ШЛУ-туберкулез, гепатит В, гепатит С

**Введение:** Современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости туберкулезом характеризуется распространением во многих странах возбудителей туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Это способствует снижению эффективности лечения и повышению смертности от этой инфекции. В последние годы все чаще появляются сообщения о сочетании туберкулеза и поражений печени. Взаимоотягощающее влияние заболеваний, необходимость длительного использования противотуберкулезных препаратов, каждый из которых и их метаболиты могут привести к изменениям в системе детоксикации и метаболизма печени, создают условия для развития нежелательных реакций от проведенной противотуберкулезной терапии.

**Целью** данного исследования является изучение влияния специфической терапии ШЛУ ТБ на функцию печени у больных с сопутствующими вирусными гепатитами (В и С).

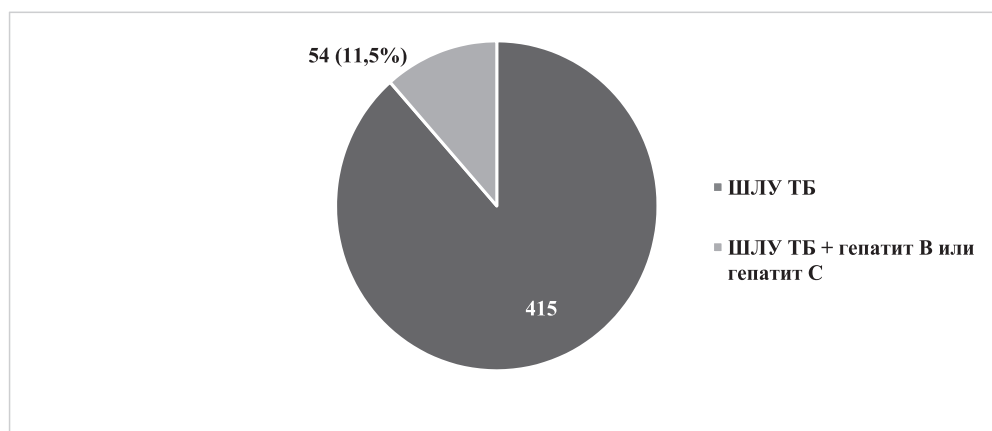
**Материалы и методы:** Лечение ШЛУ ТБ в Азербайджане началось с июня 2017 года. Критериями для подключения к лечению ШЛУ ТБ были: лабораторно доказанный диагноз ШЛУ ТБ, согласие больного, приверженность к лечению в предыдущем курсе. Учитывая токсичность препаратов для лечения ШЛУ туберкулеза, четко рассматривались критерии включения больных к ШЛУ ТБ терапии. С особой осторожностью рассматривались больные старше 65 лет, пациенты с диабетом, ВИЧ-инфицированные, страдающие гепатитом или тяжелой почечной недостаточностью, принимающие алкоголь или наркотические вещества.

Были проанализированы протоколы консилиума и результаты мониторинга лечения ШЛУ ТБ больных за период 06.06.2017-13.06.2019. За этот период на медицинский консилиум был представлен 491 больной с ШЛУ ТБ (364 мужчин и 127 женщин), из которых лечение начали 469 (мужчин-346, женщин-123). Анализ показал, что среди подключенных к лечению были 54 ШЛУ ТБ больных с сопутствующими вирусными гепатитами В или С, что составило 11,5% от общего числа подключенных к лечению ШЛУ ТБ больных. (*График 1*)

Возраст больных от 18 до 65 лет. По полу больные были распределены следующим образом: мужчин - 46, женщин – 8.

Из 54 ШЛУ ТБ больных с сопутствующими вирусными гепатитами: 47 больных (10%) были с гепатитом С; 9 больных (1,5%) – с гепатитом В. На графике 2 представлена доля больных отдельно с гепатитом С и с гепатитом В среди общего числа подключенных к лечению ШЛУ ТБ больных.

Все больные с ко-инфекцией были подключены к противотуберкулезному лечению соответственно спектру лекарственной чувствительности выделяемой ими микобактерии туберкулеза (пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ) по мере выявления туберкулезной инфекции. В схему лечения были включены новые и перепрофилированные противотуберкулезные препараты, которые зачастую являются причиной возникновения частых нежелательных реакций, чаще всего гепатотоксических (бедаквилин, даламонид, линезолид, клофаземин, имипенем, PASK, протионамид, пиразинамид и др.). До представления на консилиум все больные проходили тщательное медицинское обследование, соответственно утвержденному медицинско-



*График 1.* Доля больных вирусными гепатитами (В или С) среди общего числа больных ШЛУ ТБ, подключенных к лечению (всего 469 больных)

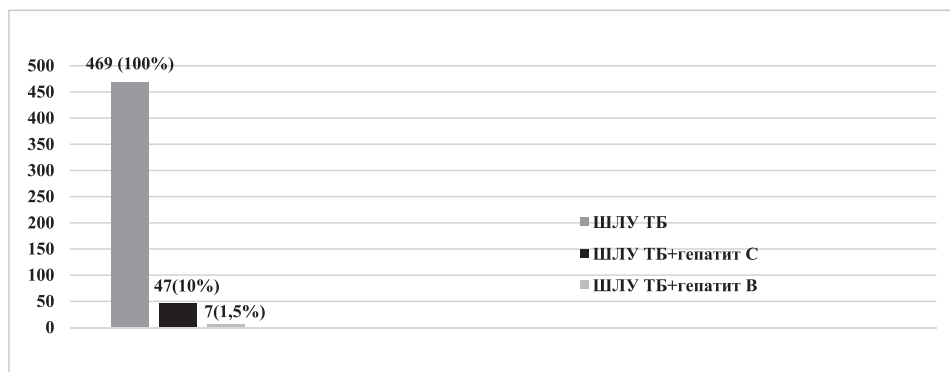


График 2. Доля больных с гепатитом С и с гепатитом В среди общего числа подключенных к лечению ШЛУ ТБ больных

му списку. Сюда входило также и обследование на наличие вирусных гепатитов С и В. Функция печени оценивалась количественными показателями печеночных ферментов: ALAT (аланинаминотрансфераза) и ASAT (аспартатаминотрансфераза). Мониторинг лечения на предмет раннего выявления и устранения нежелательных реакций проводился 1 раз в месяц или чаще в зависимости от возникших побочных эффектов от проведенной противотуберкулезной терапии.

#### Результаты исследования и их обсуждение:

Все 54 ШЛУ ТБ больных с гепатитами С и В были подключены к терапии. Все больные с гепатитом В (всего 9) начали лечение с нормальными показателями печеночных ферментов ALAT (0-43 ед/л) и ASAT (0-33 ед/л). У 7 больных эти показатели в процессе лечения не изменились, и они продолжали лечение. У 2 больных в процессе противотуберкулезного лечения показатели ALAT повысились до 72-102 ед/л, ASAT- до 102-127 ед/л. В течение последующих 3-5 месяцев после соответствующего лечения печеночные пробы нормализовались, и лечение не было прервано.

Из 47 больных с ШЛУ ТБ + гепатит С 42 начали лечение с нормальными показателями ALAT и ASAT. У 5 других больных печеночные пробы были повышены до лечения (ALAT -до 120 ед/л, ASAT- до 104 ед/л). Это не помешало назначению противотуберкулезной терапии. После дезинтоксикационной терапии показатели были приведены в норму, и лечение было продолжено. 31 из 42 больных с ШЛУ ТБ и гепатитом С начали и продолжают лечение с нормальными показателями печеночных ферментов ALAT и ASAT; у них противотуберкулезная терапия никак не повлияла на функцию печени. У 11 оставшихся больных ШЛУ ТБ + гепатит С в процессе приема противотуберкулезных препаратов печеночные пробы возросли: ALAT -до 188 ед/л, ASAT- до 104 ед/л, однако, лечение было продолжено на фоне соответствующей дезинтоксикационной терапии. В течение последующих 3-5 месяцев показатели прошли в норму: ALAT (0-43 ед/л) и ASAT (0-33 ед/л). Эти больные также успешно продолжают свое лечение.

Что касается негативации мокроты больных в процессе лечения, как основного показателя для оценки успешности лечения пациента, то у 41 (76%) больного отмечены негативные ответы по микроскопии и посеву, тогда как у 13 больных посева еще позитивны.

Заключение: Таким образом, наличие ко-инфекции гепатита С и В не является противопоказанием к назначению специфической терапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов больным ШЛУ ТБ. Несмотря на то, что применяемые препараты отмечены как гепатотоксические, в нашем наблюдении не было отмечено возникновения тяжелых нежелательных явлений, требующих отмены противотуберкулезного лечения больным ШЛУ ТБ с гепатитами С и В. При этом, важным условием является тщательное обследование больного до лечения, ежемесячный мониторинг состояния больного, а также своевременное назначение лечения, купирующего прогрессирование нежелательных явлений, возникших от применения противотуберкулезных препаратов.

#### Литература

1. Вахабов А. А., Ташпулатова Ф. К. Поражение печени у больных туберкулезом легких при побочных реакциях от противотуберкулезных препаратов. Молодой ученый. — 2018. — №3. — С. 91-93.
2. Холбаев А.Ю., Ганиева Р.С., Каюмова С.С. Характер поражения печени у больных с различными формами туберкулеза легких и особенности течения туберкулезного процесса. Биология и интегративная медицина 2016 г.
3. В.Ю. Назаров, В.В. Нечаев, А.К. Иванов, Л.Н. Пожидаева, Т.В. Соломай, А. Сакра - Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему. Журнал инфектологии -Том 5, № 2, 2013
4. Оськин Д.Н., Добин В.Л. Вирусный гепатит с во фтизиатрической практике. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2010 г.

## THE USE OF ISONIAZID SYRUP FOR THE PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

<sup>1</sup>Lilia TODORIKO, MD, professor, <sup>1</sup>Ihor SEMIANIV, PhD, MD,  
<sup>2</sup>Marius DUMITRU, <sup>3</sup>Olga SHEVCHENKO, MD, professor,  
<sup>1</sup>Inga YEREMENCHUK, PhD, <sup>4</sup>Tetiana SPRINSIAN

<sup>1</sup>HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Romanian TB Patients' Association, Bucharest, Romania

<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>Communicable Diseases Intensive Care Association, Civic Union "INCURE CU", Kyiv, Ukraine

### Summary

The purpose of the study was to conduct a comparative analysis of the use of isoniazid in the form of syrup and tablet for the prevention of tuberculosis in children.

*Materials and methods.* 114 children at risk who were on sanatorium treatment at Chernivtsi children's sanatorium (Ukraine) were examined for tuberculosis. For chemoprophylaxis in children the drug "Isoniazid" was used: 61 children received the drug in the form of syrup (group 1), 53 - in tablet form (group 2). On the basis of Institute of Pneumology "Marius Nasta" (Romania) 83 children enrolled to the 1 group received preventive therapy with isoniazid in the form of syrup.

*Results.* Significantly lower levels of total protein were reported in 1 group - by 9.6% than in patients in 2 group ( $p < 0.05$ ). Also significantly higher levels of bilirubin - by 17.2 %, ALT (alanine transaminase) - by 19 %, AST (aspartate transaminase) - by 22.4 % and thymol test - by 15.5 % were reported in 2 group compared with 1 group ( $p < 0.05$ ), evidencing that there are preconditions for the development of toxic hepatitis when using isoniazid in tablet form. It is well established that the changes in blood chemistry were much more pronounced in children who received isoniazid tablets and were increasing up to the completion of the course of chemoprophylaxis.

*Conclusions.* The results of complex clinical, laboratory and instrumental study allow us to recommend "Isoniazid" in the form of syrup 100 mg / 5 ml as highly effective drug for the prevention of tuberculosis in children.

**Key-words:** tuberculosis, treatment, isoniazid, syrup, children.

### Rezumat. Utilizarea izoniazidei sirop pentru prevenirea tuberculozei la copii

Scopul studiului a fost efectuarea unei analize comparative a utilizării izoniazidei sub formă de sirop și de comprimate pentru prevenirea tuberculozei la copii.

*Materiale și metode.* 114 de copii din grupa de risc care se aflau la tratament în sanatoriul pentru copii din Cernăuți (Ucraina) au fost examinați în vederea depistării tuberculozei. Pentru chimioprofilaxie la copii a fost utilizat medicamentul „Izoniiazidă”: 61 de copii au primit medicamentul sub formă de sirop (grupa 1), 53 – sub formă de comprimate (grupa 2). La baza Institutului de Pulmonologie „Marius Nasta” (România), 83 de copii înscriși în grupa 1 au primit tratament preventiv cu izoniiazidă sub formă de sirop.

*Rezultatele.* Au fost înregistrate nivele scăzute a proteinelor totale în grupa 1 (diferența cu indicatorii grupului 2 a fost de 9,6%, ( $p < 0,05$ )). În grupa 2 au fost înregistrate nivele ridicate de bilirubină – cu 17,2%, ALT (alanin transaminaza) – cu 19%, AST (aspartat transaminaza) – cu 22,4% și testul de timol – cu 15,5%, în comparație cu grupa 1 ( $p < 0,05$ ), ceea ce indică prezența condițiilor pentru dezvoltarea hepatitei toxice, în cazul utilizării izoniazidei sub formă de comprimate. S-a constatat că schimbările în compoziția chimică a sângelui au fost mai pronunțate la copiii cărora li s-au administrat comprimate de izoniiazidă, existând tendința de creștere a acestor indicatori până la finalizarea cursului de chimioprofilaxie.

*Concluzii.* Rezultatele unui studiu cuprinzător clinic, de laborator și instrumental ne permit să recomandăm Isoniazida sub formă de sirop 100 mg/5 ml ca medicament foarte eficient pentru prevenirea tuberculozei la copii.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, tratament, izoniiazidă, sirop, copii.

### Резюме. Использование сиропа изониазида для профилактики туберкулеза у детей

Целью исследования было проведение сравнительного анализа применения изониазида в форме сиропа и таблеток для профилактики туберкулеза у детей.

*Материалы и методы.* 114 детей из группы риска, которые находились на санаторно-курортном лечении в Черновицком детском санатории (Украина), были обследованы на туберкулез. Для химиофилактики у детей использовался препарат «Изониазид»: 61 ребенок получал препарат в виде сиропа (группа 1), 53 - в виде таблеток

(группа 2). На базе института пульмонологии «Мариус Наста» (Румыния) 83 ребенка, зачисленные в группу 1, получали профилактическую терапию изониазидом в виде сиропа.

**Результаты.** Были зарегистрированы низкие уровни показателя общего белка в группе 1 (разница с показателями группы 2 составляла 9,6%, ( $p < 0,05$ )). Зарегистрированы высокие уровни билирубина - на 17,2%, ALT (аланина трансаминазы) - на 19%, AST (аспартат трансаминазы) - на 22,4% и тимолового теста - на 15,5% в группе 2 по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии предпосылок для развития токсического гепатита при использовании изониазида в таблетированной форме. Установлено, что изменения в химическом составе крови были более выраженными у детей, получавших таблетки изониазида, наблюдалась тенденция увеличения этих показателей к моменту завершения курса химиопрофилактики.

**Выводы.** Результаты комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследования позволяют рекомендовать «Изониазид» в виде сиропа 100 мг/5 мл как высокоэффективный препарат для профилактики туберкулеза у детей.

**Ключевые слова:** туберкулез, лечение, изониазид, сироп, дети.

**Introduction.** One of the main factors for the control of epidemic situation of tuberculosis is an effective treatment for patients that contributes to the improvement of the epidemiological situation as a whole as there is a rupture of the epidemic chain in addition to cure a particular case [1, 6].

According to several authors, carrying out a full chemotherapy, especially when using standard techniques, may be limited by the development of adverse reactions on anti-TB drugs, which occur mainly in the first weeks of intensive phase of chemotherapy [3]. Obviously, this is due to the adaptation of the body to the drug, as well as to the fact that the infiltrative phase of tuberculosis process is a stage of an allergic adjustment of the body and it enhances the non-specific allergy to anti-TB drugs (ATBD) [1,3]. Adverse reactions rate in the application of the standard modes of anti-TB treatment is 10-15%. It has to be refused from further application of anti-TB drugs in 4% of cases. Further correction of the normal chemotherapy regimen associated with AR is often followed by an extension of the basic course of treatment, that has a negative effect on patients' preference of the treatment [4]. All of the above requires thinking in terms of the application of effective drugs with modification of routes of their administration.

Isoniazid is particularly active against strains of TB bacilli, which multiply rapidly and are located in the walls of the cavity in the oxygen-rich environment at neutral pH. Isoniazid inhibits DNA-dependent RNA polymerase and inhibits the synthesis of mycolic acid of mycobacterium tuberculosis cell wall (MTB). The drug has bacteriostatic and bactericidal action against MTB - their growth is contained at the concentration of isoniazid 0.03 µg/ml. *M. tuberculosis* and *M. bovis* are highly sensitive to isoniazid, but the

latter has little effect on pathogens of other infectious diseases. The drug is well absorbed in the gastro-intestinal tract, easily penetrate through the blood-brain barrier into the spinal fluid, pleural effusion, ascites fluid, sputum, saliva, lungs, skin, caseous masses. Time-to-peak blood concentration ( $T_{max}$ ) is 4-1 hours. Plasma protein binding is 10%. Volume of distribution is 0.56–0.76 l/kg. Tuberculostatic concentration is maintained for 6-24 hours after administration of a single dose. It crosses the placenta and is excreted in breast milk. It is metabolized in the liver by acetylation. Its rate is genetically determined and depends on the level of activity of N-acetyltransferase. There are "fast" and "slow" inactivators depending on the rate of acetylation. The isoniazid half-life is 0.5-1.6 hours in the "fast" inactivators, and the amount of unchanged substance excreted renally is less than 10% per day. 2-5 hours in the "slow" inactivators and more than 10% per day respectively. In newborn the half-life is 7.8-19.8 hours, in children aged 1.5 to 15 years old - 2.3-4.9 hours. It is excreted renally mostly as inactive metabolites: Within 24 hours 75-95% of the dose administered is excreted with urine, a small amount is excreted with faeces [4].

It should be noted that the ARs of toxic nature are actually induced by both the anti-TB drugs itself and their breakdown products. These reactions usually have organ nature and result from an irritant or necrotizing effects on the organs and systems. Such reactions are more common in respect of the digestive system, in particular hepato-pancreato-biliary (HPB) [5].

Thus, the effective management of TB prevention in children due to the use of drugs with high antimycobacterial action of various drug forms is one of the priorities in terms of TB control at all levels of health care.



Table 1

**Children population, who annually need phthisiopulmonary care  
in the Chernivtsi region for 2012-2016 years**

No.	Diagnosis	2012		2013		2014		2015		2016	
		under 14 years of age	15-17 years of age	under 14 years of age	15-17 years of age	under 14 years of age	15-17 years of age	under 14 years of age	15-17 years of age	under 14 years of age	15-17 years of age
1.	Patients with active tuberculosis	12	7	9 including 1 – miliary tuberculosis	3	4	6 including 1 XDR TB	7+1 re-currence	6	1	2
2.	Residual changes after previous tuberculosis, cat. 5.1	46	18	33	16	42	13	31	10	28	7
3.	Contact with patients: - excreting MTB as 5.2 (A); - excreting MTB as 5.2 (B);	225 103	51 50	199 114	33 30	181 109	40 21	184 69	45 12	160 20	33 12
4.	Tuberculin skin test conversion cat 5 gr 5.4 (A)	1741	186	1063	108	1457	23	1562	24	1234	8
5.	Patients tubinfected with other precipitating causes	1048	103	566	61	637	18	546	11	560	14
	<b>Total</b>	<b>3175</b>	<b>415</b>	<b>1984</b>	<b>251</b>	<b>2430</b>	<b>121</b>	<b>2400</b>	<b>129</b>	<b>2003</b>	<b>76</b>
	<b>Total</b>	<b>3590</b>		<b>2235</b>		<b>2551</b>		<b>2529</b>		<b>2079</b>	

**Object.** To conduct a comparative analysis of the use of isoniazid in the form of syrup and tablets for the prevention of tuberculosis in children at risk.

**Materials and methods.** According to the analysis of children population, who annually need phthisiopulmonary care in the Chernivtsi region (Table 1), there is a decrease in the identification of children at risk by 30%, in the detection of tuberculosis in the early stages, the deterioration of the structure of clinical forms in diagnosed patients (tuberculous meningitis, miliary tuberculosis in children are reported practically each year). In previous years such forms were reported at intervals 1 per 5 years. For the first time in the history of the Bukovina region it is has been reported a case of multi-drug resistant tuberculosis in children. The results of epidemiological analysis evidence the need for chemoprophylaxis of tuberculosis in children at risk twice a year for three months.

Thus, the analysis of the data presented in Table 1 allowed to select 114 children of TB-related risk groups from different regions of the Chernivtsi oblast who were receiving prophylactic isoniazid: 61 children of them received the drug in the form of syrup (group 1), 53 - in tablet form (group 2). 83 children enrolled to the 1 main study group received preventive therapy with isoniazid in the form of syrup on the basis of Institute of Pneumology “Marius Nasta”

(Romania), the control group included 53 children (group 2).

“Isoniazid” of domestic manufacturers was mainly used in children for chemoprophylaxis: in tablet form and isoniazid in syrup. The latter is increasingly used in pediatric practice.

A comparative study of the efficacy and harmlessness of the syrup form of “Isoniazid” (100 mg/5 ml) was carried out in 114 people included to the main group, in accordance with the requirements of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine for such studies. The control group included 53 children (group 2). The study was carried out by open-comparative, parallel clinical trial. The boys were 76%, girls - 24%. The mean age was (11.7 ± 1.4) years. Patients in the main group received isoniazid - syrup in a dose of 10 mg/kg (or 0.5 ml/kg) once a day after breakfast daily for 6 months. Patients in the control group received “Isoniazid” as the reference drug in tablets (0.5-3 tablets of 100 mg, depending on the body weight) once a day after breakfast daily for 6 months.

The therapeutic doses of isoniazid are well tolerated. Side effects in the main group on both bases of the study were not reported. Patients in the control group showed in rare cases (5 people) dizziness, nausea, vomiting, gastritis; sometimes - fatigue, head-

ache, sleep disorders; 7 children - anxiety. In some cases (4) there were skin rash, pruritus, eosinophilia, increase in body temperature.

Before including the child in the study there was assessed the following information collected and recorded in the individual registration form: demographics (gender, age), physical (height, weight), medical history (life and disease), the results of clinical examination (examination of the patient, palpation, percussion, auscultation), blood pressure (BP), heart rate (HR), body temperature ( $t^{\circ}$ ), laboratory (complete blood count, general urinalysis, blood chemistry), if necessary - X-ray (plain chest radiography, tomography) and microbiological (bacterioscopy and culture of sputum or epithelial lining fluid for MTB). Patients and their parents (guardians) gave informed consent to participate in research and then adequately cooperated with the medical staff for the entire duration of chemoprophylaxis and control examination. Observation and examination were carried out in a staged manner: screening (the first 2-3 days of admission to a sanatorium) and the entire treatment period (180 days): 1-3, 15, 30, 45, 60, 90 and 180 days. Frequency of researches and data recording was carried out in accordance with the protocol of the scientific research. All examination data were recorded in the sanatorium and health resort card form and/or the individual registration form.

The control of the functioning of the hepatobiliary system was carried out in the study groups according to the abdominal ultrasound examination and the results of routine laboratory biochemical study (total protein, bilirubin, liver enzymes tests (aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), the De Ritis Ratio (AST/ALT ratio)) urea, creatinine). Normal values of Ritis children are 0.8-1.2.

It was conducted a survey for each child's tolerability of various forms of "Isoniazid" for the prevention of tuberculosis.

Assessment of efficacy was carried out using the above criteria according to generally accepted scale for efficacy: the drug is effective - the drug is ineffective. Signs scale was graduated according to their severity: 0 - absence of sign; 1 - low severity, or just the presence of a sign (in case of gradation "there is/no"); 2 - moderate severity; 3 - significant severity.

Tolerability was assessed according to the objective data on the tolerability scale (tolerability: good, satisfactory, unsatisfactory). Tolerability was assessed on the basis of subjective complaints and sensations of the patient and objective data collected by the researcher. We take into account the dynamics of laboratory parameters, as well as the incidence and nature of adverse reactions. Particular attention was paid to the following signs: nausea, vomiting, digestive disturbance, irritability, anxiety, dizziness, headache, euphoria, sleep disorders, paresthesia, palpitations, allergic (eosinophilia, pruritus and skin rash, increase in body temperature), peripheral neuritis, psychosis.

The analysis of the received data was performed with software packages "STATISTICA" version 10.0.228.8 (StatSoft Inc., USA) on PC, using parametric and non-parametric methods of calculation. Differences between results were considered reliable with  $p < 0.05$ .

The research work is carried out at the expense of the state budget. State registration №0114U002473 "Pathogenetic peculiarities of forming systemic inflammatory response syndrome in extended form of chemoresistance pulmonary tuberculosis improving diagnosis, optimization treatment program and prevention".

**Results.** The analysis of the assessment of clinical signs of intoxication syndrome (IS) given in the Table 2, showed that slight IS was present both in group 1 and in group 2 at the beginning of chemoprophylaxis, in 33.3% of patients in group 1 and in 36.7% of pa-

Table 2

**Assessment of the severity of intoxication syndrome in the study groups at the beginning of chemoprophylaxis and in the dynamics of treatment**

The severity of intoxication syndrome	Group 1 (n = 114)		Group 2 (n = 106)	
	Prior to chemoprophylaxis	After chemoprophylaxis	Prior to chemoprophylaxis	After chemoprophylaxis
	%	%	%	%
No	12.3	71.7	13.0	53.3*
Mild	43.1	28.3	45.6	36.7*
Moderate	37.4	-	32.6	10*
Pronounced	7.2	-	8.8	-
The average body temperature, $^{\circ}\text{C}$	37.6 $\pm$ 0.9	37.4 $\pm$ 1.1	37.5 $\pm$ 0.9	37.1 $\pm$ 0.4

**Note:** \* - the likelihood of difference between the indicators after chemo prophylaxis in the main and control groups ( $p < 0.05$ ).

Table 3

**Integrative indices of endogenous intoxication in the groups studied in the dynamics of chemoprophylaxis under various schemes (M±m)**

Index	BFE (n = 20)	Group 1 (n=144)		Group 2 (n=106)	
		prior to the treatment	after the treatment	prior to the treatment	after the treatment
LII (RVU)	1.3±0.5	1.6±0.05	1.5±0.05	1.55±0.07	1.8±0.07*#
HII (RVU)	1.9±0.46	2.1±0.06	2.3 ±0.07	2.13±0.07	2.99±0.07*#
ISWBC (RVU)	1.8±0.05	2.1±0.06	2.1±0.05	1.95±0.05	2.83±0.05*#
Ilym (RVU)	0.6±0.76	0.55±0.06	0.43±0.05*#	0.46±0.06	0.38±0.05*#

**Notes:**

1. # index is significantly different from that before treatment ( $p < 0.05$ );
2. # index is significantly different from that in group 1 ( $p < 0.05$ ).

tients in group 2 ( $p > 0.05$ ) respectively. The average body temperature of patients was  $37.4 \pm 1.1$  in group 1°C compared to  $37.1 \pm 0.4$  in group 2. It was found that, almost in a similar way, there were no signs of IS (56.7% and 63.3%, respectively, ( $p > 0.05$ )) in the majority of cases both in group 1 and in group 2.

Thus, it was found that the groups of children assigned to chemoprophylaxis were essentially equivalent on clinical signs of IS severity at the beginning of treatment.

However the follow-up chemopreventive treatment showed that a group of children, who received isoniazid in syrup, had a much better efficacy on the main clinical signs of intoxication syndrome.

Thus, it was found that the severe or moderate IS was observed in group 1 after 3 months of chemoprophylaxis, but the moderate IS was remained in 10% of children in the second group ( $p > 0.05$ ). In the 1st group the IS was absent in 71.7% of cases at the end of chemoprophylaxis, however, in children receiving isoniazid in tablet form, IS was frequent by 18.4% more, which indicates the lack of effect on the processes of overcoming tuberculosis infection in the body.

Consequently, a group of children who received isoniazid in syrup, had a better efficacy related to the complete disappearance of mild and moderate signs of intoxication in contrast to patients in group 2, where the parameter was equal to 3.4%.

An important part of control of effectiveness of chemoprophylaxis at presence of clinical signs of intoxication in the children at risk examined is to define the syndrome of endogenous intoxication (EI). Endogenous intoxication is poisoning of organism with by-products and waste products of metabolism, resulting from their exceeding accumulation due to either the increased catabolism or the blockade of detoxification systems of the body, in particular, the liver, with subsequent development of system damage. An indirect measure of severity of general condition

of patients with various pathological processes is the assessment of the severity of endogenous intoxication [1].

Development of EI syndrome is an essential part of the pathogenesis of tuberculosis [1]. Use of modern computer technology allows us to facilitate significantly the calculations of integrative indices of intoxication, which are the objective criteria of severity of the disease and efficacy of treatment.

After treatment both in the main and control groups, the number of eosinophils and leukocytes in the peripheral blood was significantly decreased, ESR and endogenous intoxication indices were normalized (Table 3).

Analysis of LII shows that it is significantly lower (by 1.2 times ( $p < 0.05$ )) in group 1 compared to group 2, but it was stated a slight increase in this index in group 1 from the beginning of treatment (by 1.1 times,  $p > 0.05$ ). It was found that the HII after IF is significantly higher in group 2 compared to group 1 (by 1.3 times ( $p < 0.05$ )), and there is an increase in this index by 1.4 times compared to that prior to the treatment ( $p < 0.05$ ). It is evidenced that ISWBC is higher in group 2 compared to the corresponding index in group 1 (by 1.3 times ( $p < 0.05$ )). Lymphocytic index did not differ significantly in both groups.

Thus, according to the results of complex examination under the protocol, the study has confirmed significantly higher efficiency of isoniazid in the form of syrup in use in the programs of chemoprophylaxis for detoxification processes as intergroup values of the parameters were significantly different ( $p < 0.05$ ) according to the analysis of EI.

The data show that the bacteriostatic and bactericidal action of antimycobacterial drugs depends on the form of administration, the syrup has a better absorbability - the higher concentration in the blood is, the longer it is maintained at high levels and the higher its bactericidal action is, that explains the high

Table 4

**The dynamics of biochemical parameters of blood in the groups studied in the treatment under various schemes**

Biochemical parameter	Groups of patients (n=30)	Prior to treatment	After the treatment
Total protein	Group 1	72.1±0.59	64.8±0.41
	Group 2	72.4±0.81	71.7±0.67*
Bilirubin, µmol/l	Group 1	15.1±0.46	16.8±0.48
	Group 2	14.9±0.44	20.3±0.91 #
AST mmol/(h·l)	Group 1	0.51±0.015	0.57±0.013
	Group 2	0.49±0.011	0.78±0.016 #
ALT mmol/(h·l)	Group 1	0.48±0.014	0.51±0.019
	Group 2	0.45±0.012	0.57±0.018
Urea, mmol/l	Group 1	5.2±0.22	5.2±0.11
	Group 2	5.1±0.18	5.4±0.15
Creatinine, (µmol/l)	Group 1	83.5±0.85	91.8±1.23
	Group 2	81.4±0.53	89.1±1.02
Thymol test, (unints)	Group 1	3.45±0.22	4.31±0.32
	Group 2	3.7±0.29	5.10±0.21*#
AST/ALT ratio	Group 1	1.06±0.011	1.12±0.15*#
	Group 2	1.09±0.21	1.37±0.22

**Notes:**

1. # Index is significantly different from that before treatment ( $p<0.05$ );

2. # Index is significantly different from that in group 1 ( $p<0.05$ ).

efficiency of administration in the form of syrup, that is consistent with other studies [5,8,10].

According to clinical and biochemical studies, both drugs have no any pronounced negative renal or hepatic effects.

After completion of chemoprophylaxis improvements in the general condition and the positive dynamics of the IS were observed in the overwhelming majority of patients. However, according to our study results a trend towards deterioration of certain biochemical parameters of blood was noted, in particular in the group 2, when in some cases there was a tendency to an improbable increase in bilirubin level, ALT and AST parameters, indicating a toxic effect of chemotherapy in tablet form on metabolic processes in the liver (Table 4).

As shown in table 4, lower levels of total protein was reported in 1 group - by 9.6% than in patients in 2 group ( $p<0.05$ ). Also significantly higher levels of bilirubin - by 17.2 %, ALT (alanine transaminase) - by 19 %, AST (aspartate transaminase) - by 22.4 % and thymol test - by 15.5 % were reported in 2 group compared with 1 group. ( $p<0.05$ ), evidencing that there are preconditions for the development of toxic hepatitis when using isoniazid in tablet form. It is well established that in children who received isoniazid tablets changes in blood chemistry were much more pronounced and increased at the completion of the course of chemoprophylaxis.

Cytolytic syndrome is one of the main, which characterizes the effects of intoxication in the

development of tuberculosis infection as well as hepatotoxic effects of isoniazid on the liver. After the analysis it was found that the cytolytic syndrome is observed by 14.2% more frequently in patients treated with isoniazid in tablet form. Also significantly higher levels of bilirubin - by 17.2 %, ALT (alanine transaminase) - by 19 %, AST (aspartate transaminase) - by 22.4 % and thymol test - by 15.5 % were reported in 2 group compared with 1 group. ( $p<0.05$ ), that favours the administration of isoniazid in the form of a syrup. The De Ritis Ratio, i.e. the ratio of AST to ALT also allows us to determine the effects of isoniazid on the functional state of the liver. According to the results obtained the ratio was 1.22 times significantly higher in patients in group 2 than in the control group ( $p<0.05$ ) at the end of the course of chemoprophylaxis.

After 6 months of chemoprophylaxis during an ultrasound examination of the hepatobiliary system the following changes were observed in both groups: slight increase in the maximum oblique diameter of the right liver lobe in 80.0% of patients by ( $0.7 \pm 0.71$ ) mm and was ( $151 \pm 1.21$ ) cm ( $p<0.05$ ), the length of the left lobe in 73.3% of patients - by ( $0.82 \pm 0.12$ ) cm and was ( $112 \pm 2.7$ ) cm ( $p<0.05$ ); signs of diffuse lesions of liver parenchyma structure due to the small echoes of different density, decrease in sound conductivity and increase in the liver parenchymal echogenicity in 68.3% of the children examined with significant trend of most of the changes observed in group 2. Changes in biochemical tests

and pathological signs at ultrasonic research of the digestive system indicate the presence of hepatotoxic, cholestatic or mixed side effects of antimycobacterial drugs which, in particular, are inherent in isoniazid. However, the changes observed did not exceed the age norms.

Consequently, "Isoniazid" received in the form of syrup, was well tolerated by most patients and gave a positive clinical effect. Tolerability of treatment was defined as good in 83.3% of patients in the control group and 98.7% of those in the main group ( $p > 0.05$ ); as satisfactory - in 15.1% of children in the control group and 1.3% of children in the main group ( $p < 0.05$ ); unsatisfactory (nausea) - 1.6% of children in the control group. No unsatisfactory tolerance was observed in the main group. No potential complications and significant side reactions in children in the main group were reported, which indicates the low toxicity of the drug in the form of syrup.

**Conclusions.** It was found that the group of children who received isoniazid in syrup, had a better efficacy related to the complete disappearance of mild and moderate symptoms of intoxication in contrast to patients in group 2, where the parameter was equal to 3.4%. The De Ritis Ratio was 1.22 times significantly higher in patients in group 2 than in the control group ( $p < 0.05$ ) at the end of the course of chemoprophylaxis.

The results of complex clinical, laboratory, biochemical and instrumental studies allow us to recommend "Isoniazid" syrup 100 mg / 5 ml as highly

effective drug for the prevention of tuberculosis in children. The drug can be recommended for chemoprophylaxis of tuberculosis and treatment of BCG complications.

#### References

1. Bilhortseva OI, Kostromin VP, Stryzh VA, and others. *Application of the drug isoniazid in the form of syrup in the treatment and prevention of tuberculosis in children*. Ukr pulmonology magazine 2008; 3: 36-8.
2. Feshchenko Yu., Litvinenko NA, Procyk LM, Pogrebnaya MV, Senko Yu, Chobotar OP, and others. *Conduct of adverse reactions during treatment of patients with tuberculosis and co-infection (tuberculosis / HIV / AIDS)*. Tuberculosis Pulmonary Disease HIV-infection. 2017; 3: 22-9.
3. Lesnic E, Niguleanu A, Ciobanu S, Todoriko L. *Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study*. The Moldovan Medical Journal. 2017; 60 (2): 7-12.
4. Popescu G, Dumitru M, Todoriko L, Lesnic E, Sorete-Arbore A, Pop CM, et al. *Comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases from Chișinău, Iași county and Chernivtsi region*. The Journal of the Romanian Society of Pneumology «Pneumologia». 2017; 66 (1): 36-41.
5. Todoriko LD, Koloskova OK, Ieremenchuk IV. *Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs*. Georgian respiratory journal. 2017; 13 (3): 44-7.
6. Verma PK. *Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques*. Mol Pharm. 2012; 9: 1011-6.
7. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2018 updates [Text] / WHO*. - Geneva: WHO Press, 2018.

## ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ФТИЗИАТРИИ: ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

**Рафик БАЙРАМОВ**, доцент, доктор философии по медицине

Азербайджанский Медицинский Университет  
Минздрава Азербайджанской Республики, Баку

*E-mail: rafiq-bayramov@mail.ru Тел. +994 55 362 0 362*

### Резюме.

Результаты исследования показали что, с каждым годом растет частота встречаемости мультирезистентных форм туберкулеза легких и было отмечено рост мультирезистентности по отношению к впервые выявленным больным с рецидивом туберкулеза легких (43,1% и 33,7% соответственно). Таким образом, результаты исследования показали, что применение коллапсотерапии больным ЛУ ДТЛ в комплексном лечении повышает эффективность лечения, а также с помощью микроскопии мокроты в конце 2-го месяца у 79,4% и на 4-м месяце лечения у 94,1% больных наблюдалось стойкое абацилирование (в контрольной группе, 52,4% и 66,7% соответственно). Также было выявлено, что применение коллапсотерапии больным с ЛУ ДТЛ приводило к закрытию полостей распада после 6-и месяцев лечения у 58,8% (в контрольной группе 23, 8%). И так, мы пришли к выводу, что применение коллапсотерапии в комплексном лечении впервые выявленного ЛУ ДТЛ, учитывая тест на чувствительность к антибактериальному препарату повышает эффективность лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственная резистентность

### Summary. The global problem of phthisiatry: drug - resistant destructive lung tuberculosis

The results of the study showed that the incidence of multi-resistant forms of pulmonary tuberculosis is increasing every year, and an increase in multiresistance was observed in relation to newly diagnosed patients with recurrent pulmonary tuberculosis (43.1% and 33.7%, respectively). Thus, the results of the study showed that the use of collapse therapy for drug resistance destructive lung tuberculosis (DR DLT) patients in complex treatment increases the effectiveness of treatment, as well as using sputum microscopy at the end of the 2nd month in 79.4% and in the 4th month of treatment in 94.1% of patients persistent abaciliation was observed (in the control group, 52.4% and 66.7%, respectively). It was also found that the use of collapse therapy in patients with DR DLT led to the closure of the decay cavities after 6 months of treatment in 58.8% (in the control group 23, 8%). And so, we came to the conclusion that the use of collapse therapy in the complex treatment of newly diagnosed DR DLT, given the test for sensitivity to an antibacterial drug increases the effectiveness of the treatment.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis, drug resistance

**Введение.** Несмотря на применение новых схем лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) эффективность лечения туберкулеза остается все еще невысоким (1). Одним из основных причин этого является увеличение частоты встречаемости лекарственно-устойчивых форм туберкулеза легких (ЛУ ТЛ). В настоящее время во многих странах мира отмечается рост лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, что является одной из глобальных проблем здравоохранения. Лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий являются причиной распространения туберкулеза и тем самым затрудняют борьбу с этим заболеванием. Лекарственно-устойчивые туберкулеза легких, особенно не подчиняющие комплексному лечению и профилактике, как основной резервуар инфекции эпидемиологический опасны и являются причиной развития новых случаев инфицированности и заболеваемости, первичным лекарственно-устойчивым туберкулезом. Лечение этих больных остается трудной, дорогой

и отнимает длительное время, наряду с этим, у них наблюдается длительное выделение микобактерий туберкулеза (МБТ) с мокротой и почти не отмечается закрытие полостей распада в легких, что впоследствии ведет к ухудшению эпидемиологической ситуации и к росту случаев с первично-резистентным туберкулезом легких (2).

В частности, среди ЛУ ТЛ самым частым и тяжелым по течению являются больные с мультирезистентной формой туберкулеза (MDR-multy drug resistant), у которых выявляют устойчивость к двум самым сильным по эффективности действия ПТП, к изониазиду и рифампицину. Как и во всем мире, в Азербайджане также отмечается рост частоты встречаемости как впервые выявленных, так и ранее получавших противотуберкулезное лечение мультирезистентных форм туберкулеза (3). У больных с MDR формами туберкулеза патологический процесс в легких имеет тенденцию к быстрому распространению, характеризуется поражением большей части паренхимы и тяже-

лым клиническим течением. И в связи с этим, повышение эффективности лечения посредством улучшения репаративных процессов при лечении больных с лекарственно-устойчивым деструктивным туберкулезом легких (ЛУ ДТЛ) является одним из актуальных задач медицины. Одним из таких методов комплексного лечения является коллапсотерапия. Нужно отметить, что применение коллапсотерапии является выгодной не только с экономической, но и важной с точки зрения простоты и получения быстрого терапевтического эффекта. При лечении туберкулеза раньше часто применяли коллапсотерапию. Но начиная с 60 гг. XX столетия после открытия эффективных ПТП этот метод лечения широко не применялся. В последние же годы с ростом частоты встречаемости ЛУ ТЛ стало более актуальным применение коллапсотерапии в комплексном лечении туберкулеза.

**Целью исследования** явилось частоту встречаемости лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких и изучение эффективности коллапсотерапии при комплексном лечении больных с ЛУ ДТЛ.

**Материалы и методы.** Для выполнения поставленных задач в противотуберкулезном диспансере № 4 г. Баку, которая является базой кафедры фтизиатрии Азербайджанского Медицинского Университета было обследовано 152 больных с ЛУ ДТЛ. В исследование были включены больные в возрасте 18-57 лет, в основном составили лица в возрасте 20-43 лет (67%), из которых 104 больных составили мужчины (68,4%) и 48 (31,6%) женщин. Из них 46 больных (30,3%) с полной чувствительностью ко всем ПТП, 50 больных (32,9%) с моно- и полирезистентностью и 56 (36,8) – с мультирезистентностью. В большинстве случаев больные были выявлены впервые (82%).

Результаты исследования показали что, с каждым годом растет частота встречаемости мультирезистентных форм туберкулеза легких, а также отмечается рост мультирезистентности среди впервые выявленных больных туберкулезом легких по отношению к частоте встречаемости больных с рецидивом туберкулеза легких. Было отмечено рост мультирезистентности по отношению к впервые выявленным больным с рецидивом туберкулеза легких (43,1% и 33,7% соответственно). В результате инфицирования здоровых лиц больными с рецидивом туберкулеза легких развиваются новые случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза, то есть первично резистентного туберкулеза легких. Таким образом, выявление

больных с туберкулеза легких и вовлечение их в комплексное лечение приводит к улучшению эпидемиологической ситуации и может быть причиной снижения частоты встречаемости впервые выявленных больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Больные были разделены на две группы: I группу (основная группа) составили 68 больных, которым было назначено ПТП, учитывая тест на чувствительность с применением коллапсотерапии, а II группу (контрольная группа) составили 84 больных, которые получали только ПТП, также учитывая чувствительность. В зависимости от клинических форм туберкулеза, в основной и контрольной группах были выявлены соответственно 50 и 64 больных с инфильтративным (73,5 и 76,2%), 6 и 8 (8,8 и 9,5%) диссеминированным и по 12 больных в каждой группе (17,7 и 14,3%) кавернозным туберкулезом легких. Двусторонний специфический процесс в основной и контрольной группах были отмечены соответственно 63 и 65% случаев. В обеих группах больных были выявлены полости распада соответственно у 73,5% (50 больных) и 80,9% (68 больных), а сформировавшиеся каверны соответственно – у 26,5% (18 больных) и 26,2% (22 больных) случаев. Лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам определяли бактериологическими, молекулярно-генетическими (ВАСТЕС MGIT 960, Hain test, GeneXpert, культуральные методы исследования) методами. Образцы подвергали микроскопии и культивированию в средах Löwenstein-Jensen (LJ), Xpert® MTB / RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) и MGIT™ (BD, Sparks, MD, USA).

В основной группе лекарственную резистентность выявили у 69,6% больных, из них 36,7% составили мультирезистентные формы, а в контрольной группе у 69,8% и 36,9% больных соответственно. Обеим группам больных была назначена индивидуальная антибактериальная терапия в соответствии с тестом на чувствительность. Больным из основной группы 2-3 месяца после начала химиотерапии в случае не выявления с помощью трахеобронхоскопии специфического поражения бронхов проводилась коллапсотерапия. 60 больным проводился искусственный пневмоторакс из-за локализации деструкции в верхних долях, а 8 больным из-за локализации в нижних долях – пневмоперитонеум. Коллапсотерапию применяли в течении  $4,6 \pm 1,4$  месяцев в среднем. За состоянием степени коллапса легких и динамикой лечения следили с помощью рентгено-томографического методов исследований. В первый

день в плевральную полость вводили 250- 300 см<sup>3</sup> воздуха, в последующий день также 250- 300 см<sup>3</sup>, а затем после двухдневного перерыва повторно 300-350 см<sup>3</sup>. После этого на обзорной рентгенографии отмечался коллапс 1/3 грудной клетки. Затем 1 раз в неделю в плевральную полость вводили 400-600 см<sup>3</sup> воздуха. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007 и StatSoft Statistica 6.1, лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11. Достоверность различия проверен при помощи Пирсона U - критериями Манна-Уитни. Статистическая значимость различий принимались при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Результаты исследования показали что, с каждым годом растет частота встречаемости мультирезистентных форм туберкулеза легких и было отмечено рост мультирезистентности по отношению к впервые выявленным больным с рецидивом туберкулеза легких (43,1% и 33,7% соответственно). Были анализированы результаты 6-и месячного лечения выше указанных групп больных. Эффективность лечения оценивалось по прекращению выделения в мокроте МБТ (абациллированию) и по закрытию полостей распада в легких. Полученные результаты свидетельствовали о высокой эффективности коллапсотерапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких.

В контрольной группе, которые получали только химиотерапию, при микроскопии мокроты после 2-и месячного лечения у 28 больных (33,3%), после 4-х месячного - у 44 (52,4%) и после 6-и месячного - у 66,7% (56 больных) наблюдалось стойкое абациллирование. В основной группе, которым было назначено химиотерапия с применением коллапсотерапии, при культуральном исследовании мокроты после 2-х месячного лечения у 32 больных (47%), после 4-х месячного - у 36 (52,9%) и после 6-и месячного - у 73,5% (50 больных) также было выявлено стойкое абациллирование. В контрольной же группе эти показатели

составили 14 (16,7%), 30 (35,74%) и 40 (47,6%) соответственно.

Закрытие полостей распада в легких выявляли в основной группе у 20 больных (29,4%) посредством рентгено-томографических методов исследований после 4-х месяцев лечения, а в контрольной группе соответственно у 8 (9,5%). А после 6-и месяцев лечения в основной группе у 40 больных (58,8%), а в контрольной группе у 20 (23,8%) было отмечено закрытие полостей распада.

Применение коллапсотерапии в комплексном лечении больных за короткий промежуток времени (4-6 месяцев) не выявило каких-либо осложнений или дыхательной недостаточности.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение коллапсотерапии больным ЛУ ДТЛ в комплексном лечении повышает эффективность лечения, а также с помощью микроскопии мокроты в конце 2-го месяца у 79,4% и на 4-м месяце лечения у 94,1% больных наблюдалось стойкое абациллирование (в контрольной группе, 52,4% и 66,7% соответственно). Также было выявлено, что применение коллапсотерапии больным с ЛУ ДТЛ приводило к закрытию полостей распада после 6-и месяцев лечения у 58,8% (в контрольной группе 23,8%). И так, мы пришли к выводу, что применение коллапсотерапии в комплексном лечении впервые выявленного ЛУ ДТЛ, учитывая тест на чувствительность к антибактериальному препарату повышает эффективность лечения.

#### Литература

1. Dharmadhikari A.S. et al. *Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis*. Int.J.Tuberc.Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, №9. – P. 1257-1266.
2. World Health Organization Global tuberculosis report, 2017.
3. Bayramov R.I., Ismailzada J.M., Hamzayeva R.I., Irzayeva A.E., Naghieva U.B. *Drug resistance in patients with unsuccessful treatment pulmonary tuberculosis - 27* National Congress on Respiratory Diseases. St. Petersburg; 2017. P. 145.



## ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ОТДЕЛЬНОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

Владислав КОЛОМИЕЦ, д. м. н., профессор

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Курск, Россия

*vlacom@mail.ru*

### Резюме.

Контингенты ВИЧ-инфицированных в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции становятся основной группой риска по туберкулезу. Представлен анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-ассоциированному туберкулезу и выявлены особенности его распространения и клинического течения. С учетом анализа рекомендаций экспертов ВОЗ по профилактике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза рекомендуется исключить первичную и применять вторичную химиопрофилактику с учетом факторов риска и не менее двумя антибактериальными препаратами в режиме тест-терапии.

**Ключевые слова:** химиопрофилактика, туберкулез, ВИЧ-инфекция.

### Summary. The efficiency of chemoprophylaxis of TB for HIV-positive Patients

The significance of the HIV-positive contingents as risk groups for development of TB increases and need of an intensification of preventive measures for these groups increases also as a result for development of epidemic of HIV infection. The analysis of epidemic situation for HIV-associated TB was presented in the region. The prevalence of HIV-positive population was reached - 95,3/100000. The features of prevalence and of the clinical course of HIV-associated TB were revealed. The morbidity by the HIV-associated TB was increased from 0.97 to 1.7/100000. The analysis of home clinical guidelines and guidelines of experts of World Organization of Public Health by using of specific TB prophylaxis among HIV-positive people was carried out. Primary chemoprophylaxis amount persons who aren't TB infected it is necessary to exclude and apply it as secondary, to consider risk factors, not less than two antibacterial drugs in a regimen of test therapy need to be used.

**Key-words:** epidemic situation; chemoprophylaxis; tuberculosis; HIV infection.

**Введение.** В отличие от ситуации по туберкулезу, эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации не удается стабилизировать, хотя она и остается под контролем [1,15]. Контингенты ВИЧ-инфицированных (людей, живущих с ВИЧ - ЛЖВ) становятся приоритетной группой риска и именно в ней необходимо решать вопрос о наиболее результативных методах профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ/ТБ) [2,9]. Показатели и контроль их проведения стали важными индикаторами выполнения Национального проекта «Здоровье» в регионах страны [6]. Для предотвращения развития ВИЧ/ТБ у ЛЖВ, кроме профилактики их инфицирования микобактериями (МБТ) и своевременно начатой антиретровирусной терапии, применяются противотуберкулезные препаратов - химиопрофилактика туберкулеза (ХП) [10, 14, 16]. Однако по режимам ХП, основанных на рекомендациях экспертов ВОЗ, у фтизиатров стран СНГ остаются дискуссионные вопросы

**Цель работы.** Анализ эффективности рекомендуемых в настоящее время режимов ХП для предупреждения ВИЧ/ТБ среди ЛЖВ населения региона.

Материалы и методы исследования. В течение последних десяти лет проводится наблюдение и лечение ЛЖВ и заболевших ВИЧ/ТБ среди населения одного из регионов РФ. При обследовании больных использовались инновационные диагностические методы, в частности «Диаскинтест», молекулярно-генетические и компьютерные технологии. С целью клинической реабилитации использовали сочетанную этиотропную терапию обеих заболеваний соответственно стандартам. Проведен анализ пораженности ВИЧ-инфекцией и ВИЧ/ТБ населения, а также нормативно-правовой базы по проведения ХП и ее эффективности.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В регионе только двое ЛЖВ были выявлены 22 года тому назад и почти десять последующих лет ситуация по ВИЧ-инфекции оставалась спокойной, ее единичные случаи регистрировались у иностранных граждан из стран Дальнего и Ближнего Зарубежья. Однако в течение последних 10 лет контингенты ЛЖВ резко увеличились - пораженность ВИЧ-инфекцией с 0,8 до 95,3/100.000 и заболеваемость соответственно с 1,7 до 22,9/100.000 населения региона.

За этот же период произошли изменения в

структуре группы ЛЖВ, если ранее почти 67% в выявленных ЛЖВ составляли внутривенные потребители наркотиков, то теперь основным путем заражения ВИЧ-инфекцией, в отличие от РФ, является половой (до 80%).

В отличие от ЛЖВ, эпидемическая ситуация в регионе по ВИЧ/ТБ нестабильная и опять таки во многом предопределяется миграционными процессами. Так, за период резкого роста заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией заболеваемость ВИЧ/ТБ составила 0,97-1,7/100 000. при этом 1/3 впервые выявленных ЛЖВ прибыли из соседнего государства. Важно отметить также, что в отличие от заболеваемости как ТБ, так и ВИЧ из больных ВИЧ/ТБ 31,5% составляют женщины и такая тенденция довольно стойкая. Более того, до 39,6% ЛЖВ впервые заболевших ВИЧ/ТБ - это больные в возрасте от 30 до 40 лет, в то время как более 45 лет 3,4%.

Ежегодно среди впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ не менее в 50% случаев выявляется диссеминированный туберкулез легких. Не снижается частота заболеваний генерализованным ТБ, включая единичные случаи и острейшего сепсиса. В целом же деструктивные формы ВИЧ/ТБ с бактериовыделением выявляются у от 30 до 50% больных. Прогностически неблагоприятной следует считать и такую особенность как рост случаев выявления сочетанной патологии практически одновременно.

Неблагоприятная клиническая структура случаев ВИЧ/ТБ крайне отрицательно влияет на эффективность лечения. Достичь клинического излечения в течение последних пяти лет, в условиях резкого повышения заболеваемости лекарственно-устойчивым ТБ, включая случаи с МЛУ И ШЛУ, и использования стандартных режимов этиотропной терапии с применением препаратов резервного ряда, удалось лишь у 45,5% -12,5% - 18,2% - 11,1% - 21% в/в больных. При этом, при высокой смертности больных ВИЧ/ТБ в 37,5% неблагоприятный исход наступил в течение года после выявления.

Таким образом, по результатам комплексного анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, ТБ и ВИЧ/ТБ совершенно очевидно, что предупреждение ТБ в группе риска - ЛЖВ следует предельно интенсифицировать. В последнее время особое внимание уделяется проведению и возможностям специфической профилактики – химиопрофилактике ТБ. Однако до настоящего времени у фтизиатров РФ, как и других стран СНГ, нет единого определения времени ХП, рекомендации по срокам проведения ХП и очередно-

сти приёма АБП крайне противоречивы. Наиболее обоснованными считают 6-месячные курсы приёма изониазида ЛЖВ при количестве CD4-лимфоцитов в крови 200 в мм<sup>3</sup> и менее. В основополагающем Приказе №951 нет указаний о ХП, однако в пункте 4.6 указывается «При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при СБ4 <100 клеток в мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра» (здесь, как и далее, выделено нами).

Действующая «Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией» предназначена для врачей Центров по профилактике и борьбе со СПИД, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов и организаторов здравоохранения, участвующих в системе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией [11]. В ней указывается цель - «снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ)», т.е. речь идет о вторичной ХП. И далее прямая ссылка на рекомендации ВОЗ (2014) «взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, при неизвестном или положительном результате туберкулиновой кожной пробы (ТКП), и при малой вероятности наличия активного ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии следует назначить профилактическое лечение изониазидом в течение не менее 6 месяцев». При этом авторы ссылаются на данные нескольких рандомизированных контролируемых исследований [13] в которых показана эффективность лечения латентной туберкулезной инфекции (то есть прием каких-либо противотуберкулезных препаратов) у людей, живущих с ВИЧ.

Существующими Рекомендациями по методике проведения ХП у ЛЖВ (а они практически идентичны в странах СНГ, так как основаны на рекомендациях ВОЗ) прежде всего регламентируется назначение режима ХП – она проводится врачом-инфекционистом или врачом-фтизиатром по решению Врачебной комиссии (какой?) после получения письменного информированного согласия пациента. Показаниями для проведения ХП считаются снижение количества CD4+-лимфоцитов до 350 клеток/мкл и менее; положительные внутрикожные пробы с туберкулином, аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты вне зависимости от выраженности иммунодефицита и принадлежность к группам

высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов и реакции на иммунологические тесты. К последним отнесены все переболевшие (в том числе и спонтанно излеченные) туберкулезом и лица с предполагаемым контактом с больными туберкулезом. По существу, имеется ввиду опять таки вторичная ХП, но назначаемая как при наличии факторов риска, так и без них инфицированным туберкулезом.

Что же касается режимов ХП, то выдаются весьма странные, на наш взгляд, рекомендации. Больному ВИЧ-инфекцией может быть назначен один из режимов ХП, сопоставимых по эффективности и безопасности (здесь и далее выделено нами) - изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) - 6 месяцев; изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифампицин (10 мг/кг) или рифабутин (5 мг/кг) - 3-4 месяца; изониазид 900 мг и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела более 50 кг) один раз в неделю в течение трех месяцев.

### **Здесь возникает сразу несколько вопросов.**

1. Если режимы сопоставимы по эффективности, то тогда когда и кому их назначают (а ведь с практической точки зрения различия между ними имеются – и по стоимости, и по переносимости).

2. Чем обусловлены различные дозировки рекомендуемых препаратов, которые в одном случае предопределяются весом пациента, в другом – частотой приема, возраст пациента не принимается во внимание.

3. Почему при противопоказаниях к назначению рифампицина, рифабутина, рифапентина в альтернативных схемах (каких?) рекомендуется назначать все тот же препарат (изониазид), но в заниженных дозах.

4. Как должна быть «задокументирован» известная устойчивость (МЛУ МБТ) возбудителя, чтобы назначать резервные препараты (сколько, когда, длительность).

5. Когда же высокий уровень заболеваемости и возможный риск контакта с больным туберкулезом в местах лишения свободы является показанием для проведения ХП изониазидом в течение 36 месяцев.

6. Почему при проведении ХП необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 месяц после начала ХП и далее 1 раз в 3 месяца при монотерапии изониазидом, и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения.

Очевидно так же, что основным критерием

эффективности ХП вряд ли является отсутствие случаев развития активного туберкулеза у лиц, получивших ХП в течение 2-х последующих лет.

Целесообразность рекомендации о проведении ХП через 1 год в зависимости от состояния иммунитета (количества CD4+лимфоцитов у пациента не превышает 350 клеток в мкл) понятна, но здесь опять таки следует детализировать режим ХП. Наиболее обоснованными представляются показания к интегрированной ХП+АРВТ.

Таким образом, в разработанной Инструкции по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (как и в большинстве стран СНГ) рекомендуется проведение вторичной ХП, преимущественно в группах риска и несколькими режимами. При этом факторы риска, кроме содержания CD4+лимфоцитов, по приоритетности четко не определены. В то же время, многочисленными исследованиями до настоящего времени доказано, что и вторичная ХП наиболее эффективна, когда она проводится строго по показаниям – выявление фактора риска и назначение не менее двух и более АБП, что тоже является своеобразной тест-терапией.

Принимая во внимание такое дифференцированное воздействие ХП, вряд ли безоговорочно выглядят рекомендации о ее проведении одним из препаратов группы ГИНК в течение двух - трех месяцев. Ведь для развития реактивации решающее значение имеет не столько выраженность остаточных изменений, сколько степень снижения иммунологической резистентности под влиянием различных факторов риска, включая суперинфекцию, и функциональное состояние микобактерий в остаточных изменениях. При подозрении на вторичный туберкулез с учетом приведенных показателей профилактическое лечение одним препаратом будет запоздалым и этиологически неполноценным. Здесь необходимо назначение не менее двух антибактериальных препаратов, наиболее целесообразен их прием интермиттирующим методом, а в случае выявления рецидива - начинать основной курс лечения. Наконец, химиопрофилактика в этих случаях является, по существу, пробной терапией [3, 4]. Что такие варианты не исключены, свидетельствуют не только приведенные, но данные и других авторов о качестве предупреждения реактивации среди носителей остаточных изменений.

Не вызывает сомнений, что при наличии стольких факторов риска, обусловивших снижение иммунологической специфической резистентности, только благодаря целенаправленному

совместному наблюдению специалистов удалось если и не предупредить развитие рецидива и реактивации, то хотя бы выявить их относительно своевременно.

Конечно, обосновывая необходимость применения режимов химиопрофилактики с преимущественным использованием двух препаратов, не следует забывать при этом о ее возможных осложнениях. В целом частота побочных реакций, среди которых преобладали токсико-аллергические, была почти одинаковой при различных режимах и не превышала более 3,2% в отдельных группах, подвергнутых ХП. Количество побочных реакций резко уменьшилось при интермиттирующем приеме антибактериальных препаратов и, что особенно важно, при их правильном, показанном назначении с учетом сопутствующих заболеваний, которые выступали в этих случаях как факторы риска.

Противоречивость и отсутствие доказательств преимущества использования того или иного режима ХП привело к тому, что этот метод профилактики ВИЧ/ТБ применяют крайне редко [12]. Так, даже в таких крупных контингентах ЛЖВ, как в мегаполисе, количество получавших ХП не превысило 10% [8]. Об этом же сообщается и в последних опубликованных данных ВОЗ [7].

В регионе мероприятия по предупреждению распространения ТБ среди ЛЖВ проводятся в комплексе с другими, направленными на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции и регламентируются правовыми документами. Они являются составной частью третичной профилактики, включающей информационно-профилактическую работу среди ЛЖВ, направленную на обучение их жить в обществе, не распространяя заболевание, обеспечить их специфическим лечением и реабилитацией. В течение года ХП проводится не более 10% ЛВЖ, в том числе не более чем 60% впервые выявленных. Совершенно очевидно, что ХП назначается преимущественно двумя препаратами при выявлении факторов риска. Такая тактика позволяет не просто предупредить, но и своевременно выявлять заболевание ТБ, о чем убедительно свидетельствуют эффективность подобной тактики в условиях пенитенциарной системы [5].

**Заключение.** С учетом необходимости профилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, наиболее обосновано проведение им вторичной химиопрофилактики не менее двумя антибактериальными препаратами при наличии факторов риска, приоритетно - данных о содержании

CD4+лимфоцитов, устойчивости МБТ у предполагаемых контактов и стадии ВИЧ-инфекции. Необходимы дальнейшие интегрированные исследования для обоснования наиболее рациональных режимов химиопрофилактики туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, с учетом территориальных особенностей стран СНГ.

### Литература

1. Богородская Е. М., Сеницын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. *Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве / Туберкулез и болезни лёгких.* – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. *Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких.* - 2017. - Т. 95, № 5. - С. 7-16
3. Коломиец В.М. *Эффективность различных режимов специфической профилактики реактивации туберкулез легких в группе повышенного риска // IX Всесоюзный съезд фтизиатров, Тезисы докладов, Кишинев. Штииница, 1979, с. 74-79*
4. Коломиец В.М. *Рецидивы туберкулеза органов дыхания (особенности развития и реабилитации вторичного туберкулеза).* /Санкт-Петербург: Тактик-студия, 2014. – 264 с.
5. Коломиец В.М. *Пенитенциарный туберкулез: патоморфоз и эффективность реабилитации.* // В.М. Коломиец. – Курск: 2014. – 248 с.
6. Нечаева О.Б., Стерликов С. А., Хуриева Н. Б. *Целевые индикаторы и показатели Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г.* Туберкулез и болезни лёгких. 2014. (12): 25-34..
7. Равильоне М., Коробицин А. А. *Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру устойчивого развития, вклад Российской Федерации.* //Туб. и болезни легких. 2016. №11. С. 8-15
8. Сеницын М.В., Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н. *Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией //Противотуберкулезная работа в городе Москва. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г., под ред. д.м.н. Е.М.Богородской, акад. РАН В.И.Литвинова, к.б.н. Е.М.Белиловского. – М.: МНПЦБТ.- 2016. – С. 115-133.*
9. *Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации /*Нечаева О.Б., Белиловский Е.М., Загдын З.М., Щукина И.В. // *Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире.* – М., 2015. – С. 177-195
10. *Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) /* <http://www.euro.who.int/pubrequest> (дата обращения: 15.12.2016)
11. Федеральные клинические рекомендации по

профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. 2016.- 42 с

12. Цыбикова Э. Б., Зубова Н.А. *Химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции.* //Туберкулез и болезни лёгких» Том 94, №2, 2016. С.16-24

13. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171.DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3

14. Centers of Disease Control and Prevention. *Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection* // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. - 2011. - Vol. 60, № 48. - P. 1650-1653.

15. *Global Tuberculosis Report 2018.* WHO/HTM/TB/2018. Geneva: World Health Organization, 2018

16. World Health Organization. *Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV* // Weekly Epidemiological Record. – 1999. – V. 74. – P. 385-39816.

## IMPACTUL TERAPIEI IMUNOMODULATOARE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL TUBERCULOZEI PULMONARE REZISTENTE

Eugenia CULA<sup>1</sup>, Alexandru IVANOGLO<sup>3</sup>,

Adriana NIGULEANU<sup>2</sup>, dr. în șt. med., asist. univer., Evelina LESNIC<sup>2</sup>, dr. în șt. med., asist. univer., Serghei GHINDA<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., Larisa PROCOPÎȘIN<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”,

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Moldova

### Rezumat:

În studiu au fost înrolați 63 pacienți cu tuberculoză pulmonară rezistentă, divizați în 2 eșantioane comparabile conform diagnosticului și severității bolii: 1 - eșantionul martor - 31 pacienți, care au administrat tratament antituberculos, 2 - eșantionul de studiu - 32 pacienți, care au urmat concomitent cu tratamentul standard și Mellozan. Au fost evaluată influența medicamentului Mellozan asupra evoluției indicatorilor reactivității imunologice. Incluziunea medicamentului Mellozan în tratamentul complex a influențat pozitiv evoluția indicatorilor reactivității imunologice la pacienții cu forme de tuberculoză pulmonară rezistentă, datorită efectelor sale imunomodulatoare și de detoxifiere.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză rezistentă, statutul imun, tratament, terapie imunomodulatoare.

**Abstract:** The impact of immunomodulatory therapy in the complex treatment of resistant pulmonary tuberculosis 63 patients with resistant pulmonary tuberculosis (TB) were enrolled in the study, they were divided into 2 comparable groups by established diagnosis and disease severity: 1 - control group - 31 patients who received treatment for TB, 2 – study group - 32 patients, who administered treatment for TB and medicine Mellozan. The influence of Mellozan on the evolution of immunological reactivity indicators was evaluated. Inclusion of Mellozan in complex treatment for TB showed the positively influence on the evolution of indicators of immunological reactivity in patients with resistant pulmonary tuberculosis forms as a result of immunomodulatory and detoxifying effects.

**Key-words:** drug-resistant tuberculosis, immune status, treatment, immunomodulatory therapy.

**Резюме:** Значение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении резистентного туберкулеза легких.

В исследование были включены 63 больных с резистентным туберкулезом легких, разделенных на 2 сопоставимые по диагнозу и тяжести заболевания группы: 1 - контрольная – 31 больной, которые получали противотуберкулезное лечение; 2 - опытная – 32 больных, которые получали препарат *Меллозан* и противотуберкулезное лечение. Исследовали влияние *Меллозана* на динамику показателей иммунологической реактивности. Включение препарата *Меллозан* в комплексные схемы лечения положительно влияет на динамику показателей иммунологической реактивности у больных с резистентными формами легочного туберкулеза за счет иммуномодулирующего и детоксицирующего действия препарата.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез, иммунный статус, лечение, иммуномодулирующая терапия.

**Actualitatea.** Deși incidența globală a tuberculozei (TB) (cazuri noi și recidive) este în scădere, prevalența și incidența cazurilor de tuberculoză rezistentă la nivel global atestă o creștere. În toate regiunile globului pământesc au fost înregistrate cazuri de tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR) (Tae Sun Shim, 2015, Acosta C.D., 2014; Abubakar I., 2013).

Sfârșitul secolului XX este caracterizat nu doar prin creșterea incidenței tuberculozei rezistente, ci și prin fortificarea metodelor de control al acestei infecții la nivel global. Cu toate acestea, în ciuda măsurilor antiepidemice active și aplicarea schemelor standard de chimioterapie combinată, tuberculoza rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică. Un rol important în dezvoltarea și evoluția rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) față de medicamentele antituberculoase joacă mutațiile secvențiale genetice fixate (Кононова Т.Е., и соавт., 2012).

În 2017 au fost identificate 558 000 cazuri noi rezistente la rifampicină (TB RR), din care aproape jumătate au fost prezente de trei țări: India, China și Federația Rusă. Printre cazurile de TB RR, aproximativ 82% au avut tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR). La nivel mondial, 3,5% din cazurile noi și 18% din retratamente (tratate anterior) au avut TB MDR/RR. Conform raportului OMS, în anul 2017, la nivel mondial, 8,5% din cazurile TB MDR au fost depistate cu TB XDR (WHO 2018). Formele tuberculozei rezistente sunt asociate cu un rezultat nesatisfăcător al tratamentului (Migliori GB, 2013, Pietersen E, 2014).

Modificările în statutul imun al pacienților cu tuberculoză pulmonară sunt asociate cu scăderea eficacității măsurilor terapeutice. Nu poate fi exclus faptul, că apariția sau multiplicarea formelor rezistente de MBT în cadrul regimului de chimioterapie standard este un rezultat al deprimării formelor imune ale organismului uman (Земляная Н. А., 2007).

Dezvoltarea reacțiilor adverse (toxice, alergice) asociate tratamentului, de asemenea, influențează negativ procesul de vindecare a pacienților cu tuberculoză (Тонконогова А.А., 2018).

Implementarea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator al sepsisului și bacteriemiei, diverse asocieri și algoritmi de diagnostic bazate pe utilizarea biomarkerilor permit diagnosticarea precoce a TB și, inițierea unui tratament prompt „cu ochii deschiși” (Аляпкина Ю.С., 2018).

În procesul de reabilitare a pacienților cu tuberculoză este necesar de a aplica o gamă completă de măsuri centrate pe pacient și utilizarea mai vastă a terapiei patogenetice. Astfel, un rol important în tratamentul modern combinat al tuberculozei joacă medicamentele imunomodulatoare, administrare cu scop

de a stimula forțele de protecție ale organismului și de a normaliza tulburările statutului imun al pacienților cu tuberculoză.

**Scopul studiului** a fost de a evalua efectul medicamentului Mellozan asupra evoluției indicatorilor reactivității imunologice la pacienții cu forme rezistente de tuberculoză pulmonară.

**Material și metode.** În acest studiu au fost înrolați 63 pacienți cu forme rezistente de tuberculoză pulmonară. Pacienții au fost divizați în două eșantioane comparabile conform diagnosticului și severității bolii: eșantionul 1, martor, a fost constituit din 31 pacienți, care au administrat tratament antituberculos standard; eșantionul 2, de studiu, a fost format din 32 pacienți care au administrat medicamentul Mellozan concomitent cu terapia antituberculoasă. Pentru evaluarea statutului imun celular și umoral specific au fost utilizate reacția de blasttrans-formare a limfocitelor (RTBL) (Гинда С, 1982) și analiza imunoenzimatică cu antigeni micobacterieni (MBT). Studiarea caracteristicii funcționale ale limfocitelor CD3 (activitatea funcțională) a fost efectuată utilizând RBTL cu fitohemaglutinină (PHA) și tuberculină. Evaluarea nivelului de limfocite CD3, CD19 a fost efectuată prin metoda Flow Cytometry (Partec PAS I). Analiza statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

**Rezultate și discuții.** Activitatea funcțională a limfocitelor T conform RBTL cu PHA până la inițierea tratamentului în ambele eșantioane a fost scăzută semnificativ statistic, comparativ cu același indicator la subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament, indicatorul activității funcționale a limfocitelor a crescut semnificativ atât la subiecții din eșantionul 2 care au administrat medicamentul Mellozan concomitent cu terapia standard ( $p < 0,01$ ), cât și la pacienții din eșantionul martor ( $p < 0,05$ , însă semnificativ mai puțin pronunțat (tabelul 1).

Indicatorul sensibilizării celulare specifice a limfocitelor T conform RTBL cu tuberculină până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După terapie, valorile acestui indicator au crescut semnificativ în eșantionul de studiu la subiecții care au administrat Mellozan ( $p < 0,05$ ), însă nu și în eșantionul martor, pentru care diferențele nu au atins pragul de semnificație statistică.

Indicatorul sensibilizării umorale specifice a limfocitelor B în analiza imunoenzimatică cu antigene micobacteriene (AC la tuberculină AC anti-MBT) înainte de tratament în ambele eșantioane a fost sem-

Tabelul 1.

## Dinamica indicilor imunității celulare și umorale specifice la subiecții studiați

Indicătorul		Subiecții sănătoși n - 50	Eșantionul I martor n - 31	Eșantionul 2 de studiu n - 32
RTBL cu PHA	până	79,9±1,16	56,6±1,06	56,5±1,15
%	după		60,1±1,22*	62,5±1,02*
RBTL cu tuberculină	până	2,0±0,21	3,9±0,27	4,0±0,33
%	după		4,6±0,29	5,0±0,26*
AC anti-MBT	până	2,3±0,09	4,6±0,29	5,3±0,23
u.d.o.	după		4,9±0,31	4,2±0,29*

Notă: \* - diferențele până și după tratament au atins pragul de semnificație statistică

Tabelul 2.

## Nivelul de limfocite T și B la subiecții studiați în dinamică

Indicatorul		Subiecții sănătoși, n = 50	Eșantionul martor, n = 31	Eșantionul de studiu, n = 32
CD3	până	67,4±0,53	52,3±0,83	52,8±0,92
%	după		55,0±0,86*	61,0±1,66*
CD19	până	9,8±0,51	20,6±0,96	20,9±1,01
%	după		17,7±1,09	15,3±1,11*

Notă: \* - diferențele până și după tratament au atins pragul de semnificație statistică

nificativ mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indicator a scăzut în eșantionul de studiu, unde pacienților li s-a administrat Mellozan ( $p < 0,01$ ), iar în eșantionul martor a fost stabilită o tendință spre creștere.

Nivelul limfocitelor T (CD3) până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mic, decât în cazul celor sănătoși ( $p < 0,001$ ); după tratament, acest indicator a crescut semnificativ statistic atât în eșantionul de studiu la pacienții care au administrat concomitent Mellozan ( $p < 0,001$ ), cât și în eșantionul martor ( $p < 0,05$ ), însă mai puțin semnificativ (tabelul 2).

Nivelul limfocitelor B (CD19) până la inițierea tratamentului în ambele eșantioane a fost semnificativ statistic mai mare decât la subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ), după tratament, acest indicator a scăzut semnificativ la pacienții din ambele eșantioane, însă în eșantionul de studiu în care pacienții au administrat concomitent și Mellozan, scăderea nivelului de limfocite B a fost semnificativ mai pronunțată ( $p < 0,01$ ), decât în eșantionul martor ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Indicatorii reactivității imunologice, în special ai imunității celulare și umorale specifice, indicii activității funcționale a limfocitelor T și B, numărul de limfocite T și B până la inițierea tratamentu-

lui au demonstrat prezența tulburărilor imune semnificative statistic, comparativ cu eșantionul subiecților sănătoși. La pacienții din eșantionul de studiu, care au administrat concomitent Mellozan, a fost constatată modificarea semnificativă statistic a indicatorilor imunității specifice spre valori normale, iar în eșantionul martor modificările pozitive semnificative statistic au fost înregistrate rar. Cu toate acestea, o singură cură de tratament antituberculos standard asociat cu Mellozan nu este suficientă pentru înlăturarea tulburărilor imunității celulare și umorale depistate, deoarece, în ciuda evoluției pozitive a indicatorilor studiați, aceștia nu ating întotdeauna valorile normale.

## Bibliografie

1. Abubacar I., Zignol M., Falzon D et al. *Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership*. Lancet Infect. Dis. 2013. Vol.13. Issue 6. P. 529-539.
2. Acosta C.D., Dadu A., Ramsay A., Dara M. *Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward*. Intern. Union. Against Tuberculosis and Lung Disease. 2014. Vol. 4, supp. 2. P. 3-12.
3. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R. et al. *Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis*. Eur Respir J. 2013; 42: 169-79.
4. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M. et al. *Long-*

term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2014; 383: 1230–1239.

5. Tae Sun Shim, Kyung-Wook Jo. *Medical Treatment of Pulmonary Multi-drug-Resistant Tuberculosis*. *Eur Respir J*. 2015 Sep 17.

6. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018 (WHO/CDS/TB/2018.20)*. Geneva, Switzerland: WHO, 2018.

7. Аляпкина Ю.С., Елов А.А., Шипина Л.К., Владимировский М.А. *Эффективность применения технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-анализа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам 1-го ряда в клинических образцах мокроты и биоптата ткани легких, полученных во время операции*. *Туберкулез и болезни легких*, том 96, 2018, № 12, с. 18-24.

8. Гинда С.С. *Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов*. Лабораторное дело. 1982. № 8. с. 23-25.

9. Земляная Н. А. *Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью*. Автореф. дис. к. м. н., Томск, 2007. 21 с.

10. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Игнатов М.В. *Особенности иммунных реакций у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких*. *Бюллетень сибирской медицины*, № 4, 2012, с. 160-162.

11. Тонконогова А.А., Кызалакова Ж.Дж., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. *Опыт применения краткосрочных курсов и стандартный курсы лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью*. *Туберкулез и болезни легких*. 2018. Том 96. №5. С. 36-41.

## CARACTERISTICA MENINGITEI TUBERCULOASE LA ADULȚI

Stela KULCIȚKAIA dr. în șt. med., conf. univ.<sup>1</sup>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Catedra de pneumoftziologie

e-mail: [stela.kulcitkaia@usmf.md](mailto:stela.kulcitkaia@usmf.md), tel: 069319109

### Rezumat

Meningita tuberculoasă este o formă gravă de tuberculoză extrapulmonară, reprezintă inflamația meningelor cerebrale cauzată de infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Datorită proximității inflamației față de creier și măduva spinării -aproape de centrele de importanță vitală, meningita tuberculoasă are evoluție severă și pronostic nefavorabil. Aprecierea aspectelor clinice, paraclinice și evolutive al meningitei tuberculoase la adulți. *Material și metode*: cercetarea de tip cohortă, retrospectivă, descriptivă a cuprins 46 adulți cu diagnosticul de meningită tuberculoasă care s-au internat pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal Ftizio pneumologie mun. Chișinău în aa. 2000-2018. *Rezultate*: raportul bărbați/ femei a fost - 4,75/1. A predominat vârsta bolnavilor de până la 40 ani - 21 (46%) și vârsta între 40-60 ani - 20 (43%). Contact cu bolnavi de tuberculoză pulmonară în anamneză au avut 32 (70%) pacienți, dintre care 28 (60%) – contact îndelungat, mai mult de un an la domiciliu sau instituționalizat. Factori de risc, cunoscuți în dezvoltarea tuberculozei, au fost prezenți în 100% cazuri. Co-infecția TB/HIV fără terapie antiretrovirală a fost determinată la 12 (26%) bolnavi. Majoritatea bolnavilor cu meningită tuberculoasă au fost depistați prin adresare – 44 (96%). Meningita a fost diagnosticată ca boală primară la 8 (17%) și complicație a unei forme clinice de TB la 38 (83%). Tuberculoză cu atingere pulmonară au avut 32 (70%) pacienți: 22 (68%) - forma infiltrativă, 6 (17%) - fibro-cavitară și 4 (15%) - tuberculoză diseminată. TB extrapulmonară a fost diagnosticată la 14 (30%) pacienți. Etiologia tuberculoasă a meningitei a fost confirmată preponderent prin indicatorii analizei lichidului cefalorahidian – pleocitoză limfocitară, reacție pozitivă Pandy, hipoglicorahie. Din anul 2013 – prin GeneXpert Rif. Confirmarea etiologiei tuberculoase prin GeneXpert Rif pozitiv în lichidul cefalorahidian a fost la 6 (13%) pacienți. Tratament pentru tuberculoză susceptibilă a fost administrat la 31 (68%) bolnavi, tratament pentru tuberculoză drogerezistentă - la 15 (22%) bolnavi. În 10% cazuri tratamentul antituberculos nu s-a reușit a fi inițiat. Studiul a stabilit rezultate fatale în 100%.

**Cuvinte-cheie**: meningită, tuberculoză, diagnostic, tratament.

### Summary. Particularities of tuberculous meningitis in adults

Tuberculous meningitis is a serious form of extrapulmonary tuberculosis, which represents the inflammation of brain membranes caused by infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Because of the proximity of inflammation to the brain and spinal cord - close to centers of vital importance, tuberculous meningitis has severe evolution and poor prognosis. The assessment of clinical, paraclinical and evolutionary aspects of tuberculous meningitis in adults was the aim of the study. *Material and methods*: it was performed a retrospective, cohort type research on 46 adults with TB meningitis, who were hospitalized for treatment in IMSP Municipal Clinical Hospital Ftizio pneumologie mun. Chisinau for 2000-2018



years. *Results:* male/female ratio was 4.75/1. The age of patients under 40 years of age - 21 (46%) and age 40-60 years - 20 (43%) prevailed. 32 (70%) patients are from contact clusters, including 28 (60%) with >1 year contact at home or institutionalized. Associated risk factors were in 100% cases. TB/HIV non TARV users - 12 (26%). 44 (96%) cases were found by addressing. Meningitis was diagnosed as primary disease in 8 (17%), or complication of an early known TB in 38 (83%). Pulmonary TB were 32 (70%), among them 22 (68%) – infiltrative form, fibro-cavitary tuberculosis – 6 (17%), disseminated form - 4 (15%) and 14 (30%) of patients had extrapulmonary TB. TB etiology of meningitis was confirmed by CSF analysis, as criteria: serous CSF, pleocytosis, positive Pandy reaction, hypoglycorahia and from 2013 with GeneXpert Rif. Diagnosed with GeneXpert Rif - 6 (13%) patients. 31(68%) patients were treated for drug-susceptible TB and 15 (22%) for DR-TB. Fatal outcome was in 100% cases.

**Key-words:** meningitis, tuberculosis, diagnosis, treatment

### Резюме. Характеристика туберкулезного менингита у взрослых

Туберкулезный менингит является серьезной формой внелегочного туберкулеза, который представляет собой воспаление оболочек мозга, вызванное инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. Из-за близости воспаления к головному и спинному мозгу - вблизи жизненно важных центров, туберкулезный менингит имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Целью исследования была оценка клинических, параклинических аспектов и особенности течения туберкулезного менингита у взрослых. *Материал и методы:* Когортное ретроспективное описательное исследование включило 46 взрослых с диагнозом туберкулезный менингит, которые были госпитализированы для лечения в Муниципальную Клиническую Больницу Фтизиопневмологии мун. Кишинев за 2000-2018 годы. *Результаты:* соотношение мужчин и женщин составило 4,75/1. Преобладали пациенты в возрасте до 40 лет - 21 (46%) и в возрасте от 40-60 лет - 20 (43%). Контакт с больными туберкулезом в анамнезе имели 32 (70%) пациента, в том числе 28 (60%) с длительным контактом, больше одного года дома или в учреждения. Факторы риска для развития туберкулеза присутствовали в 100% случаях. Ко-инфекция ТБ/ВИЧ без антиретровирусной терапии была определена у 12 (26%) пациентов. Большинство пациентов с туберкулезным менингитом - 44 (96%) были выявлены при обращении. Менингит был диагностирован как первичное заболевание у 8 (17%) и как осложнение клинической формы легочного туберкулеза у 38 (83%). Туберкулез легких имели 32 (70%), из них: 22 (68%) - инфильтративная форма, 6 (17%) - фиброзно-кавернозный туберкулез и 4 (15%) – диссеминированный туберкулез. Внелегочной туберкулез был диагностирован у 14 (30%) пациентов. Туберкулезная этиология менингита была подтверждена в основном показателями анализа цереброспинальной жидкости - лимфоцитарный плеоцитоза, положительная реакции Панди, гипогликорахия. С 2013 года для подтверждения диагноза был введен - GeneXpert Rif. Подтверждение туберкулезной этиологии положительным результатом GeneXpert Rif в спинномозговой жидкости было у 6 (13%) пациентов. Лечение чувствительного туберкулеза было назначено 31 (68%) пациентам, лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза – 15 (22%) пациентам. В 10% случаев противотуберкулезное лечение не удалось начать. Исследование выявило фатальные результаты в 100% случаев.

**Ключевые слова:** менингит, туберкулез, диагностика, лечение.

### Introducere

Afectarea sistemului nervos central în bolile infecțioase reprezintă o urgență majoră în managementul acestor maladii. [1].

Meningita tuberculoasă este una dintre cele mai grave forme de tuberculoză extra-pulmonară. Boala prevede implicarea meningelui în procesul inflamator cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. [1]. Meningita tuberculoasă este asociată cu o frecvență înaltă a sechelelor neurologice și mortalitatea de 50% din cazuri, dacă nu este prompt diagnosticată și tratată [1, 2]. Meningita tuberculoasă reprezintă 3% din toate cazurile de meningită bacteriană [4]. Această localizare a maladiei reprezintă 5-15% dintre tuberculoza extra-pulmonară. Incidența tuberculozei extra-pulmonare și a meningitei tuberculoase este în creștere (Kruijshaar et al., 2009). Boala apare atunci când tuberculi subependimali sau subpiali, cunoscuți și sub denumirea de „Rich foci”, însămânțate în timpul baciilei infecției primare sau a tuberculozei diseminate, se rup în spațiul subarahnoidian. Inflamația tubercu-

loasă este însoțită și de edem care agravează mai mult afectarea encefalului. [7]

Persoanele cu risc crescut de meningită tuberculoasă includ copiii cu tuberculoză primară și pacienții cu imunodeficiență cauzată de îmbătrânire, malnutriție și/sau comorbidități cum ar fi infecția cu HIV, diverse neoplasme. Majoritatea pacienților nu cunosc date despre antecedente de infecție tuberculoasă, dar în aproximativ jumătate din cazuri se pot găsi dovezi ale bolii pulmonare [4]. În meningita tuberculoasă sunt cunoscute semne clinice foarte sugestive: cefaleea intensă, sindromul hipertermic și sindromul de vomă. [8].

Reieșind din patogeneză meningitei tuberculoase, prin producerea modificărilor ischemice ireversibile, provocarea se concentrează în jurul diagnosticului rapid și promptitudinea acțiunilor terapeutice. Polimorfismul clinic și lipsa specificității semnelor radiologice și biologice, cu excepția identificării *Mycobacterium tuberculosis* prin testul de amplificare al acidului nucleic (PCR) la nivelul lichidului ce-

falorahidian, face diagnosticul dificil și sunt frecvent responsabile pentru întârzierea în acțiunile managementului terapeutic adecvat. Testul cutanat la tuberculină este pozitiv doar în aproximativ la 50% dintre pacienții cu meningită tuberculoasă. [3, 4].

Rata mortalității în rândul pacienților cu meningită tuberculoasă din secțiile de reanimare și terapie intensivă poate să ajungă sau chiar să depășească 50%. Pronosticul în meningita tuberculoasă este direct dependent de promptitudinea diagnosticului și indicarea tratamentului etiotrop. [1, 2]. Rezistența la medicamente și infecția cu HIV sunt complicațiile care fac mai dificil tratamentul și conduita pacienților cu meningită tuberculoasă. [6]. Scopul studiului a fost aprecierea aspectelor clinice, paraclinice și evolutive în meningita tuberculoasă la adulți. Obiective pentru atingerea scopului studiului au fost: 1. Analiza particularităților clinico-paraclinice în evoluția meningitei de etiologie tuberculoasă la adulți. 2. Identificarea factorilor de risc în dezvoltarea meningitei tuberculoase. 3. Stabilirea criteriilor de diagnostic și diagnostic diferențial ale meningitei tuberculoase.

### **Materiale și metode**

Studiul descriptiv, retrospectiv și selectiv efectuat a inclus 46 cazuri de meningită tuberculoasă la adulți care s-au internat pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopulmonologie Chișinău în perioada anilor 2000-2018. Diagnosticul de meningită tuberculoasă s-a stabilit conform recomandărilor OMS și Protocolului Clinic Național 123 „Tuberculoza la adult”. Criterii de includere în studiu au fost vârsta mai mare de 18 ani, cazurile bolnavilor cu meningită tuberculoasă cu/fără confirmare prin analiza LCR, înregistrate în perioada anilor 2000-2018. Criterii de excludere au fost vârsta mai mică de 18 ani, cazurile cu meningită de altă etiologie decât tuberculoasă. Materialul primar a fost colectat prin analiza fișelor medicale de observație clinică a pacienților, extrase din arhiva IMSP SCMF. Prelucrarea statistică a materialului. Datele indicatorilor evaluați au fost prezentate în formă de valori absolute și procentuale, prin intermediul cărora au fost obținute proporția și raportul. Rezultatele obținute prin analiza indicatorilor studiați au fost prezentate în formă textuală, tabelară și grafică. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată în mod computerizat utilizând aplicația Microsoft Office Excel 2016. Au fost analizate datele primare și calculate: valoarea mediei aritmetice simple, abaterea medie pătratică, rata, proporția, raportul, eroarea standard [9].

### **Rezultate și discuții**

A fost efectuat un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv pe un lot de 46 pacienți adulți cu diagnosti-

cul: meningită tuberculoasă. Pacienții selectați au fost diagnosticați și internați pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău, în perioada anilor 2000-2018.

S-a constatat predominarea semnificativă a persoanelor de gen masculin - 38 (82,60± 5,58%) comparativ cu persoanele de gen feminin- 8 (17,39± 5,58%) cazuri. Respectiv, raportul bărbați/femei fiind de 4,75/1 în lotul de studiu.

Distribuind pacienții în grupuri de vârstă, au predominat semnificativ bolnavii din grupul cu vârsta 19-40 ani, cu 21 (45,65±7,34%) cazuri, urmat de grupul de vârstă 40-60 ani în 20 (43,47±7,30%) cazuri și prevalența nesemnificativă a pacienților cu vârsta mai mare de 60 ani - 5 (10,86±4,58%) cazuri. Analizând statutul civil în lotul de studiu s-a constatat că jumătate din bolnavi au avut statut de celibatar - 23 (50±7,37%) cazuri, urmat de grupul celor divorțați/văduvi - 12 (26,08±6,47%) cazuri și doar în 11 (23,91±6,28%) cazuri – aveau familie. Persoane neîncadrate în câmpul de muncă (neangajați, invalizi și pensionari) au fost 41 (89,13± 4,59%).

Bolile asociate și comorbiditățile au predominat semnificativ, cu preponderență pentru afecțiuni respiratorii - 32 (28,6±4,27%) cazuri, urmate de afecțiuni ale sistemului digestiv - 19 (17,0± 3,55%) cazuri, dintre care hepatită cronică - 16 (14,3± 3,31%) cazuri, afecțiuni ale sistemului nervos - 6 (5,4± 2,13%) cazuri, printre care 3 bolnavi cu traumatism cranio-cerebral, afecțiuni renale - 5 (4,5±1,95%) cazuri, afecțiuni cardiovasculare - 2 (1,8± 1,25%) cazuri și anemie - 1 (0,9± 0,89%) caz. Bolile asociate care conferă risc sporit de îmbolnăvire, printre care și infecția HIV - 38 (33,9± 4,47%) cazuri, unde doar 2 (5,26± 3,62%) bolnavi administrau TARV.

Riscul îmbolnăvirii de meningită tuberculoasă, deprinderile nocive, bolile asociate și factorul social sunt interdependente. Deprinderile nocive, care cresc riscul îmbolnăvirilor au fost: tabagismul în 35 (76,08±6,28%) cazuri, consumul de alcool în 29 (63,04±7,11%) cazuri și utilizarea stupefiantelor - 15 (32,60± 6,91%) cazuri. Istoricul de detenție a fost evaluat în 10 (21,7± 6,08%) cazuri, ce rezultă prin comportament neglijent față de sănătate. Migrația ca un alt factor social, a fost atestat în 11 (23,9± 6,29%) cazuri.

Din punct de vedere epidemiologic, contactul tuberculos a fost semnificativ la 28 (60,9%) cazuri, față de 18 (39,1%) cazuri cu date necunoscute, caracteristica contactului fiind permanentă pentru fiecare al 2-lea identificat. Cu toate acestea a fost atestată o diferență însemnată a celor neexaminați - 42 (91,3± 4,15%) cazuri, ca fiind cu risc sporit raportat la cei examinați în 4 (8,7± 4,15%) cazuri. Estimând condi-

țiile de viață ale bolnavilor, am apreciat o importanță valoare nesatisfăcătoare a condițiilor de trai - 31 ( $67,39 \pm 6,91\%$ ) cazuri și respectiv alimentație - 37 ( $80,43 \pm 5,84\%$ ) cazuri, relevant la numărul de persoane cu condiții satisfăcătoare - 15 ( $32,60 \pm 6,91\%$ ) cazuri și alimentație - 9 ( $19,56 \pm 5,84\%$ ) cazuri.

Depistarea a bolnavilor a fost prin adresare la medic (calea pasivă) în 44 ( $95,65 \pm 3,01\%$ ) cazuri. Prin examen profilactic (calea activă) au fost doar 2 bolnavi ( $4,35 \pm 3,01\%$ ), ne cătând la prezența semnelor clinice și în aceste două cazuri. Debutul bolii a fost acut la toți bolnavii depistați prin adresare. Au predominat statistic semnificativ pacienți în retratament - 24 ( $52,17 \pm 7,37\%$ ) cazuri, dintre care pierduți din supraveghere - 13 ( $28,26 \pm 6,64\%$ ) cazuri, recidivă - 8 ( $17,39 \pm 5,59\%$ ) cazuri, eșec terapeutic - 3 ( $6,52 \pm 3,64\%$ ) cazuri, urmați de pacienții de tip „caz nou” 22 ( $47,83 \pm 7,37\%$ ) cazuri.

Analizând simptomatologia clinică prezentă la internare la pacienții din lotul cercetat, am constatat caracterul polimorf al simptomelor în majoritatea cazurilor. Au fost evidențiate atât componentele sindromului meningian (triada clinică: cefalee, febră, vomă de tip „central” cu semne meningiene suspecte), sindromul de intoxicație (astenie, inapetență, transpirații nocturne, scădere în greutate), cât și sindromul bronhopulmonar (tusea, expectorațiile muco-purulente). Totuși o predominare elocventă a sindromului meningian, cu cefalee - 46 (100%) cazuri, sindrom hipertermic - 40 ( $86,96 \pm 4,97\%$ ) cazuri și vomă - 32 ( $69,56 \pm 6,78\%$ ) cazuri. În lotul de studiu sindromul de intoxicație a fost apreciat cu calificativul pronunțat în 30 ( $65,22 \pm 7,02\%$ ) cazuri, moderat - 12 ( $26,09 \pm 6,47\%$ ) cazuri, ușor - 4 ( $8,70 \pm 4,15\%$ ) cazuri. Semnele sindromului bronhopulmonar au fost exprimate ușor - 6 ( $13,04 \pm 4,97\%$ ) cazuri, moderat în 17 ( $36,95 \pm 7,12\%$ ) cazuri iar în 23 ( $50 \pm 7,37\%$ ) cazuri au avut evoluție pronunțată. Apreciind ponderea semnelor clinice prezente la bolnavii în lotul de studiu am constatat că cel mai frecvent simptom al sindromului de intoxicație a fost astenia fizică - 45 ( $97,83 \pm 2,15\%$ ) cazuri, inapetența și scăderea ponderală au persistat la același număr de cazuri - 41 ( $89,13 \pm 4,59\%$ ), transpirații nocturne - 40 ( $86,96 \pm 4,97\%$ ) cazuri, febră - 26 ( $56,52 \pm 7,31\%$ ) cazuri, subfebrilitate - 18 ( $39,13 \pm 7,20\%$ ) cazuri. Particularitățile sindromului bronhopulmonar indică persistența junghiului toracic la 44 ( $95,65 \pm 3,01\%$ ) bolnavi, ca indicator al afectării pleurale, tusea în 42 ( $91,30 \pm 4,15\%$ ) cazuri, urmată de dispnee la efort în 37 ( $80,43 \pm 5,85\%$ ) cazuri. Este de remarcat că tusea productivă a predominat la bărbați comparativ cu femeile, fapt care poate fi explicat prin predominarea populației masculine în studiu și prin confirmarea tabagismului activ la majoritatea din ei.

Conform particularităților radio-imagistice și formelor clinice ale bolnavilor investigați am remarcat predominarea tuberculozei infiltrative - 22 ( $47,8 \pm 7,37\%$ ) cazuri, fibro-cavitare - 6 ( $13,0 \pm 4,97\%$ ) cazuri, care a fost preluată din contingentul celor pierduți din supraveghere, diseminată - 4 ( $8,7 \pm 4,15\%$ ) cazuri, fiind condiționat de ponderea afecțiunilor cu potențial imunopresiv și tuberculoza extra-pulmonară în 14 ( $30,4 \pm 6,78\%$ ) cazuri. Formele clinice precum cele care au evoluat cu infiltrație se atestă în toate cele 32 (100%) cazuri, diseminată - 27 ( $84,37 \pm 6,42\%$ ) cazuri și destrucție - 30 ( $93,75 \pm 4,28\%$ ) cazuri, diagnosticate în majoritatea cazurilor.

Examenul prin cultura sputei s-a efectuat la 27 bolnavi, la 5 ( $15,62 \pm 6,42\%$ ) bolnavi tentativa de preluare s-a soldat cu insucces. Confirmarea prin cultura clasică pozitivă la 13 ( $40,62 \pm 8,68\%$ ) cazuri, prin BACTEC pozitiv - 15 ( $46,87 \pm 8,82\%$ ) cazuri, astfel la 6 bolnavi, din cei 27, fără confirmare bacteriologică. Din 21 bolnavi, la care a fost posibil de determinat sensibilitatea, rezistența la preparate antituberculoase de prima linie în 17 ( $80,95 \pm 8,57\%$ ) cazuri, totuși în 4 ( $19,05 \pm 8,57\%$ ) cazuri sensibilitatea este păstrată. În conformitate, cu rezultatul culturii din 17 cazuri s-a dovedit: monorezistență - 3 ( $17,65 \pm 9,25\%$ ), polirezistență - 2 ( $11,76 \pm 7,81\%$ ) și MDR- 12 ( $70,59 \pm 11,05\%$ ) bolnavi.

La baza diagnosticului de laborator orientat spre etiologia tuberculoasă a meningitei este studiul lichidului cefalorahidian. Conform specificității lichidul cefalorahidian prezintă un aspect caracteristic, care asigură diagnosticul pozitiv. Modificări în LCR indicative pentru etiologia TB au fost depistate la 35 ( $76,09 \pm 6,29\%$ ) cazuri, la 5 ( $10,87 \pm 4,59\%$ ) bolnavi tentativa de efectuare a puncției lombare a fost cu insucces, în 5 ( $10,87 \pm 4,59\%$ ) cazuri nu s-a efectuat și într-un caz ( $2,17 \pm 2,15\%$ ) a fost refuz. Sumarul LCR, relevă: un număr mare de celule de ordinul sutelor (200-700), de obicei cu predominanța limfocitelor, cu o concentrație crescută a proteinelor de 1-4 g/l, ca rezultat al inflamației, o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor, reacția Pandy pozitivă și formarea pânzei de fibrină.

Evaluând ierarhizarea factorilor implicați în dezvoltarea meningitei tuberculoase, am reliefat că în vârful piramidei ierarhice a fost stabilit indicatorii: imunodeficiența cauzată de infecția HIV, statutul comorbid, istoricul de detenție, vulnerabilitatea socio-economică. Aceste constatări redau necesitatea fortificării măsurilor de suport educațional și social în calitate de reducere a riscurilor eșecului terapeutic la bolnavii adulți cu meningită tuberculoasă. Evoluția meningitei tuberculoase la adulții din lotul de studiu a fost gravă, cu prognostic negativ în toate cazurile.

O evoluție mai puțin gravă a bolii s-a constatat în cazurile cu începerea tratamentului în primele zile de suspexii la meningita tuberculoasă.

Tratamentul bolnavilor de meningită tuberculoasă a fost inițiat conform tipului de caz: standardizat-45,6%, individualizat - 47,8% și empiric - în 6,5% cazuri. Durata tratamentului în staționar a variat în funcție de gradul de severitate al maladiei. În primele 4 zile au fost 23 (50±7,37%) cazuri de deces, urmate de 5-9 zile în 13 (28,26±6,64%) cazuri și în rândul celor care au stat mai mult de 10 zile, în 10 (21,74±6,08%) cazuri. Paralel s-a administrat terapie cu dezinfectante, diuretice și simptomatice. Sfârșit letal, pe fond de edem cerebral și decerebrare s-a constatat în toate cazurile.

### Concluzii

1. Meningita tuberculoasă la adulți are evoluție severă și prognostic nefavorabil.
2. Factorii de risc în dezvoltarea meningitei TB sunt stările însoțite de imunosupresie- infecția cu HIV, statutul comorbid, istoric de detenție și vulnerabilitatea socio-economică.
3. Diagnosticul meningitei tuberculoase la adulți se bazează pe modificări specifice în lichidul cefalorahidian (pleocitoză mărită, glicorahia scăzută, proteine mărite, formarea „pânzei”) - prezente în 76,09%.
4. Diagnosticul diferențial al meningitei TB la

adulți se referă la: meningitele seroase primare preponderent de etiologie virală, meningita în cadrul HIV care poate fi de etiologie diferită (sifilis, citomegalovirus).

### Bibliografie

1. Zunt J. R. *Tuberculosis of the Central Nervous System*. In: Continuum (Minneapolis), 2018, vol. 24, p. 1422-1438.
2. Tarakad S. Ramachandran et al. *Tuberculous Meningitis*. Valabil pe: <https://emedicine.medscape.com/article/1166190-overview/> [accesat la 10.10.2018].
3. Protocol Clinic Național. *Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2017, 140 p. Valabil pe [http://ftiziopneumologie.asm.md/files/u1/PNC-TB-adult\\_20\\_09\\_2017\\_0.pdf](http://ftiziopneumologie.asm.md/files/u1/PNC-TB-adult_20_09_2017_0.pdf)
4. Verdon R., Chevret S., Laissy J. P., Wolff M. *Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases*. In: *Clinical Infectious Diseases*, 1996, vol. 22, no. 6, p. 982-988.
5. World Health Organization. *Global tuberculosis report, Geneva*, 2018, p. 1-277.
6. WHO. *Global tuberculosis report, 2018*. Valabil pe [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (citat 24.05.2019).
7. Dr. Iulian Diaconescu, *Meningitele tuberculoase*. Editura Națională, 2000.
8. Lungu A., Mihalache D., Sinișchi G. ș. a. *Aspecte ale sindromului febril în meningita tuberculoasă*. Practica Medicală, 2010, vol. 5, no. 4(20).
9. Spinei L. Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău, ed. Tipografia centrală, 2009, 94 p.

## COMPLICAȚIILE TUBERCULOZEI ȘI REZULTATUL TERAPEUTIC LA COPII

Evelina LESNIC<sup>1</sup> dr. în șt. med., Stela KULCIŢKAIA<sup>1</sup> dr. în șt. med.,  
Constantin IAVORSCHI<sup>1,2</sup> dr. hab. în șt. med. prof. univ., Alina MALIC<sup>1</sup> dr. în șt. med.,  
Adriana NIGULEANU<sup>1</sup> dr. în șt. med., Aurelia USTIAN<sup>1</sup> dr. în șt. med., Tatiana OSIPOV<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de Pneumoftziologie

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: [evelina.lesnic@usmf.md](mailto:evelina.lesnic@usmf.md)

### Rezumat

Tuberculoza poate evolua cu complicații severe cu risc letal. Scopul studiului a constat în evaluarea complicațiilor tuberculozei și rezultatului terapeutic la copiii afectați cu vârsta între 0 și 18 ani. *Material și metode:* s-a efectuat o cercetare retrospectivă, descriptivă, selectivă, care a inclus 40 copii bolnavi de tuberculoză complicată. *Rezultate:* pleurezia a fost complicația predominantă. Tuberculoza localizată pulmonar s-a complicat cel mai frecvent printr-o singură complicație. Băieții și copiii din grupul de vârstă între 15 și 18 ani au fost mai afectați de tuberculoza complicată. Contactul tuberculos s-a constatat la fiecare al doilea pacient. Testul tuberculinic a contribuit la stabilirea infecției tuberculoase la majoritatea copiilor, însă examenele microbiologice au confirmat diagnosticul etiologic doar la fiecare al cincilea copil. Durata prelungită a tratamentului a fost determinată de persistența complicațiilor și spectrului de rezistență la preparatele antituberculoase. Succesul terapeutic a fost diminuat de ponderea mare a pacienților care continuau tratamentul.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, complicații, tratament.

### Summary. Complications of tuberculosis and treatment outcome in children

Tuberculosis can evolve with severe complications with a fatal risk. The purpose of the study was to evaluate the complications of tuberculosis and the therapeutic outcome in children aged 0-18 years. *Material and methods.* A retrospective, descriptive, selective research was conducted that included 40 children suffering from complicated tuberculosis. *Results:* Pleurisy was the most common complication. Pulmonary tuberculosis was more frequently complicated with one complication. Boys and children aged between 15 and 18 were more affected by complicated tuberculosis. Tuberculous contact was found in every second patient. The tuberculin test permitted the establishment of the tuberculosis infection in most of cases, but microbiological examinations have confirmed the etiological diagnosis only in every fifth child. The prolonged duration of treatment was determined by the persistence of the complications and spectrum of the resistance against antituberculous drugs. The therapeutic success was diminished by a high proportion of patients which were continuing the treatment.

**Key-words:** tuberculosis, complications, treatment.

### Резюме. Осложнения туберкулеза и результаты лечения

Туберкулез может протекать с серьезными осложнениями и со смертельным исходом. Целью исследования была оценка осложнений туберкулеза и результатов лечения у детей в возрасте 0-18 лет. *Материал и методы:* было проведено ретроспективное, описательное, выборочное исследование, в котором приняли участие 40 детей, страдающих осложненным туберкулезом. *Результаты:* плеврит был наиболее часто диагностируемым осложнением. Туберкулез с легочной локализацией чаще всего осложняется одним осложнением. Мальчики и дети в возрасте от 15 до 18 лет были более подвержены осложненному туберкулезу. Туберкулезный контакт был обнаружен у каждого второго пациента. Туберкулиновая проба позволила диагностировать туберкулезную инфекцию в большинстве случаев, но микробиологически диагноз был подтвержден только у каждого пятого ребенка. Более длительное лечение определялось осложнениями и спектром устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Терапевтический успех был уменьшен из-за высокой доли пациентов, которые продолжали лечение.

**Ключевые слова:** туберкулез, осложнения, лечение.

### Introducere

Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în populația adulților se reflectă asupra indicatorilor epidemiologici în subpopulație pediatrică [6]. Conform raportului OMS în 2017 au fost estimate 10 milioane cazuri noi (9-11,1 milioane), inclusiv 5,8 milioane bărbați, 3,2 milioane femei și 1 milion copii [6]. Aproximativ 90% din cazurile înregistrate au fost la populația persoanelor cu vârsta peste 15 ani, 87% din cazuri sunt concentrate în lista celor 30 țări cu cea mai mare povară a tuberculozei. Conform raportului Centrului Național de Sănătate Publică incidența tuberculozei localizate în organele sistemului respirator în populația pediatrică în 2014 a constituit 19,7/100 000 și în 2015-19/100 000 populație în republică. În municipiul Chișinău incidența tuberculozei pediatrice a fost 29,4/100 000 în 2014 și 33,2/100 000 populație în 2015 [1].

Una din cele mai grave probleme în depistarea tuberculozei la copii reprezintă dificultatea stabilirii diagnosticului, care contribuie la diagnosticul doar a 56% din copii bolnavi [3]. Receptivitatea pentru contracararea infecției tuberculoase variază în dependență de vârsta copilului, fiind maximă la copii de pînă la 5 ani [2, 3]. Această susceptibilitatea este condiționată de un grup de factori de risc care sunt clasificați în sociali, epidemiologici și biologici. Factorii epidemiologici au cel mai important impact asupra riscului de infecție și îmbolnăvire a copiilor și depind de densitatea surselor de infecție în populația

generală, gradul de acoperire a populației pediatrice cu vaccinarea BCG și cu tratamentul chimioprofilactic al infecției tuberculoase latente [3]. Absența tratamentului chimioprofilactic al copiilor din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, absența vaccinării BCG sau vaccinarea inefficientă contribuie la agravarea indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei și diminuarea ratei succesului terapeutic cu dezvoltarea complicațiilor cu risc fatal [6]. Factorii biologici cu risc sporit de îmbolnăvire, în special deficiențele imune primare și achiziționate, deficitul răspunsului imun umoral și a rezistenței celulare, bolile respiratorii cronice, subnutriția și patologiiile asociate malsorbției gastrointestinale determină evoluția gravă a tuberculozei și apariția complicațiilor cu risc fatal.

Scopul cercetării a constat în evaluarea impactului complicațiilor tuberculozei la copii asupra rezultatului terapeutic. Obiectivele au constat în: 1. Identificarea tipurilor de complicații a tuberculozei la copii în dependență de grupul de vîrstă; 2. Identificarea factorilor de risc de îmbolnăvire la copiii cu complicații ale tuberculozei; 3. Identificarea formelor clinico-radiologice și rezultatul terapeutic al tuberculozei la copii.

### Material și metode.

S-a efectuat o cercetare, structurată ca un studiu retrospectiv, descriptiv, selectiv realizat în perioada anilor 2015-2017. Studiul a inclus 40 copii cu tuberculoză înregistrați în municipiul Chișinău și spitalizați în cadrul Subdiviziunii Pediatrică a Spitalului

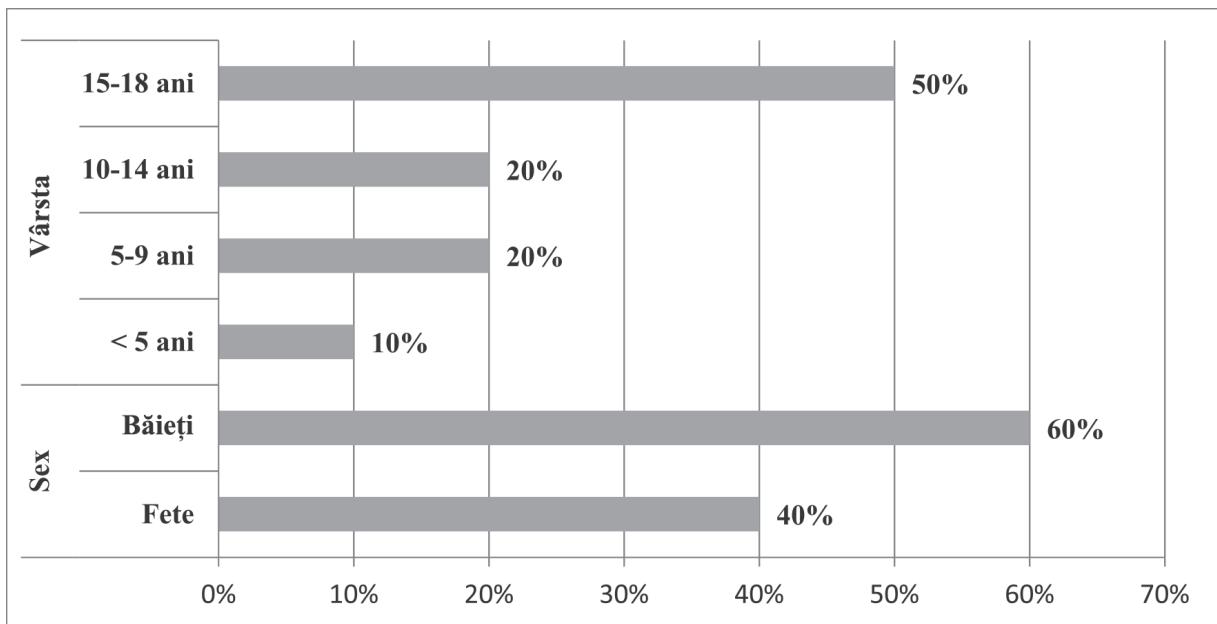


Figura 1. Repartiția cazurilor în grupuri în funcție de sex și în grupe de vârstă.

Clinic Municipal de Ftiziopneumologie. Criteriile de includere în studiu: diagnosticul de tuberculoză stabilit de specialistul în tuberculoza pediatrică, complicații înregistrate conform clasificatorului național, ca și prezența acordului informat. Criteriile de excludere au fost: alt tip de diagnostic, absența complicațiilor asociate procesului tuberculos, absența acordului informat. Selecția pacienților a fost realizată prin randomizarea acestora conform criteriilor de includere și excludere din studiu. Cazurile au fost investigate conform Protocolului Clinic Național Tuberculoza la Copii – 55 [4]. Distribuind cazurile conform tipurilor de complicații, a fost identificată pleurezia tuberculoasă la 18 (56%) copii, atelectazia 2 (5%), destrucțiile parenchimotoase sau caverna la 16 (40%), hemoptizia sau hemoragia pulmonară la 6 (15%), insuficiența respiratorie asociată cu sindromului de intoxicație severă la 8 (20%) cazuri. Conform numărului de complicații stabilite, majoritatea copiilor au dezvoltat o singură complicație 29 (72%), 2 complicații au fost stabilite la 8 (20%), 3 și mai mult complicații la 3 (8%) copii.

Prelucrarea matematico-statistică a materialului a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, apoi s-a procesat în grupuri. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului t-Student. Semnificativ a fost determinată valoarea  $p < 0,05$  [5].

### Rezultate și discuții

Ponderea băieților a fost mai mare decât cea a fetelor: 24 (60%) comparativ cu 16 (40%) și rata băieți/fete a constituit 1,5/1. Distribuind pacienții în grupuri

de vârstă a fost stabilit că 20 (50%) copii au fost incluși în grupul de vârstă 15-18 ani, 8 (20%) copii au aparținut grupului 5-10 ani, 8 (20%) copiii aveau între 11 și 15 ani, mai puțin de 5 ani au avut 4 (10%) copii (Figura 1).

Comorbidități au fost diagnosticate la 1 (2,5%) copil cu infecția HIV/SIDA. Tabagism activ a fost stabilit la 4 (10%) băieți. Evaluând managementul cazului am stabilit că 17 (42%) au fost depistați prin examinarea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, printre care 11 (27%) au fost în contact tuberculos. S-au adresat direct la spital doar 2 (5%) copii. Fiecare al doilea, respectiv 21 (53%) cazuri au fost depistați prin examinarea pacienților simptomatici. Examinarea alergologică prin intermediul testul cutanat la tuberculină Mantoux a stabilit în 34 (85%) cazuri rezultate pozitive și în 6 (15%) cazuri rezultate negative. Microscopia sputei a fost pozitivă la 7 (18%) cazuri și cultura la 9 (22%). GeneXpert MTB/Rifampicină a fost pozitiv la 7 (15%) cazuri. Tuberculoza multi-drog-rezistentă a fost diagnosticată la 9 (22%) copii (Figura 2).

Au fost diagnosticați cu tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici la 15 (37,5%), cu complex tuberculos primar 5 (12,5%) cazuri, tuberculoză pulmonară infiltrativă 16 (40%) și tuberculoza diseminată 3 (7%) cazuri. Deci, localizarea pulmonară a tuberculozei a predominat față de cea extrapulmonară cu 34 (60%) față de 16 (40%) cazuri (Figura 3).

Distribuind cazurile în dependență de istoricul tratamentului antituberculos a fost identificat, că pon-

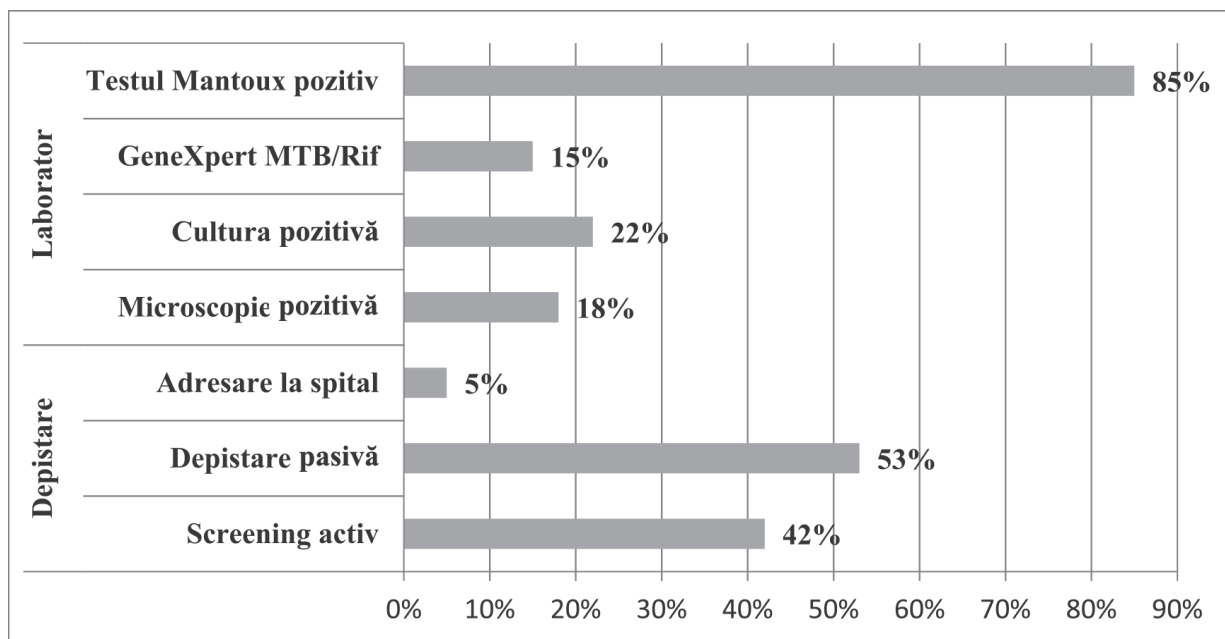


Figura 2. Repartiția cazurilor în funcție de managementul cazului și rezultatele examenelor de laborator.

derea majoritară au constituit cazurile noi - 38 (95%) pacienți și 2 (5%) au preluat tratamentul după un eșec terapeutic. Durata tratamentului a fost în mediu 6 luni pentru 26 (65%) cazuri care au fost tratați ca fiind înregistrați primar depistați cu tuberculoză sensibilă. Tratamentul cazului nou a durat 6 luni și a fost distribuit în două faze: intensivă - 2 luni și de continuare - 4 luni. Regimul terapeutic a utilizat: izoniazida (H) 5 mg/kg, rifampicina (R) 10 mg/kg, ethambutolul (E) sau streptomcina (S) echivalent 15 mg/kg și pyrazinamida (Z) 25 mg/kg atât în faza intensivă cât și în faza de continuare [7]. Pentru o durată de 7-8

luni au fost tratați 3 (7,5%) pacienți cu regimul terapeutic destinat cazurilor anterior tratate. Tratamentul cazurilor care au fost retratate a durat 8 luni și a fost distribuit în faza intensivă - 3 luni (2 luni HRZES + 1 lună HRZE) și de continuare - 5 luni HRE. Regimuri individualizate de tratament pe o durată de 9-12 luni au fost administrate la 2 (5%) copii conform spectrului de sensibilitate a micobacteriilor sau complicațiilor persistente. Pe o durată mai mare de 18 luni au fost tratați 9 (22,5%) pacienți. Au beneficiat de tratament pentru tuberculoza multidrog-rezistentă 9 (22,5%) pacienți cu medicamente antituberculoase de

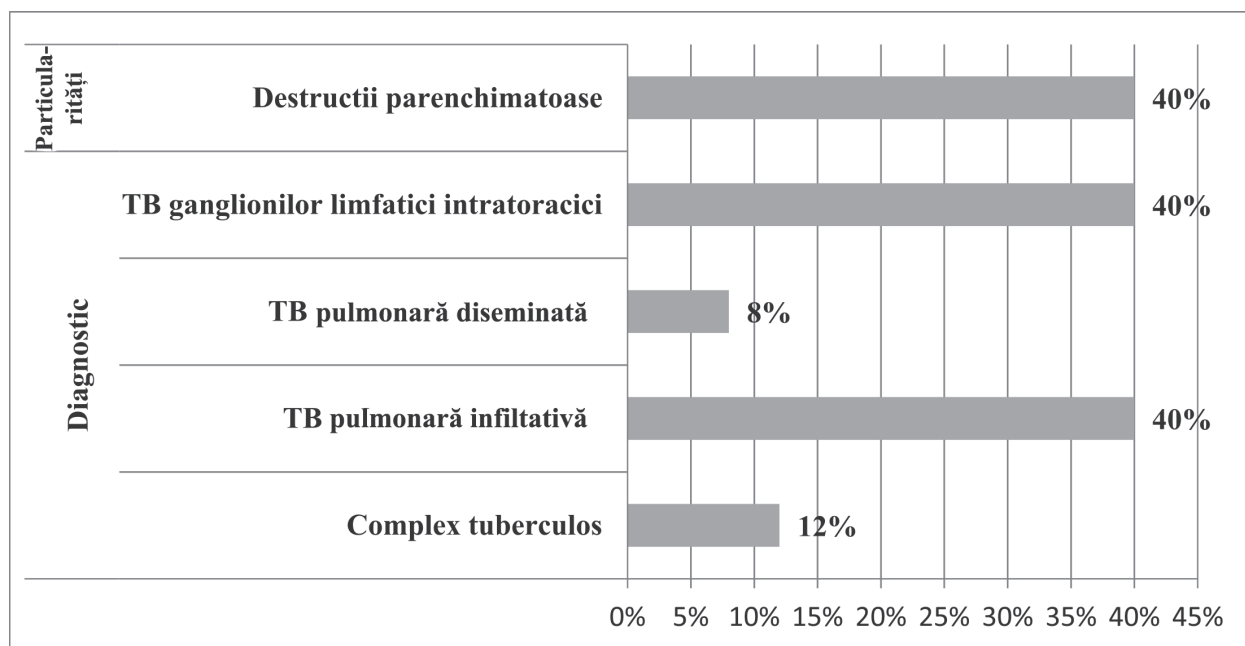


Figura 3. Repartiția cazurilor în dependență de forma clinico-radiologică diagnosticată.

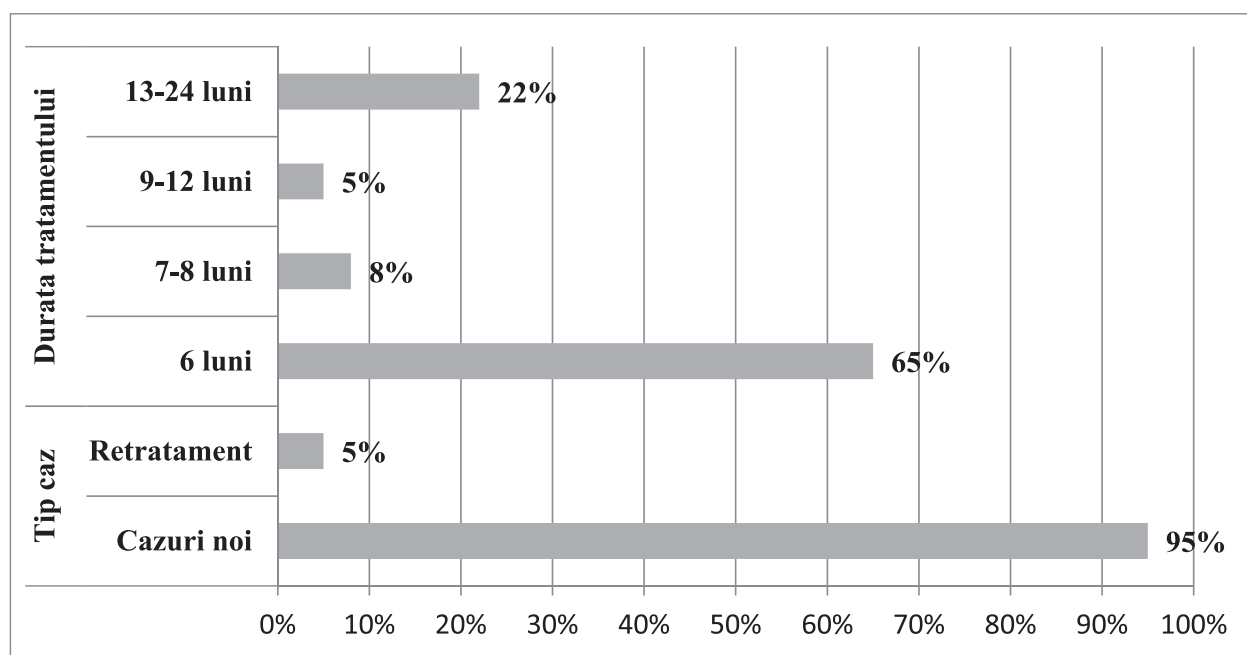


Figura 4. Repartiția cazurilor în funcție de istoricul tratamentului antituberculos și durata tratamentului actual.

linia a doua, distribuite în două faze: faza intensivă - 6 luni cu kanamicină (Km) sau capreomicină (Cm), levofloxacină (Lfx), acidul para-amino salicylic (PAS), ethionamida (Eto), cycloserina (Cs) și pyrazinamidă (Z), apoi urmat de faza de continuare timp de 12-18 luni cu Lfx, PAS, Etho, Cs și Z (Figura 4).

Au fost tratați cu succes 32 (80%) cazuri, 1 (2,5%) caz a fost pierdut din supraveghere, 1 (2,5%) caz a evoluat în eșec și 1 (2,5%) caz a decedat. Continuă tratamentul, fără a fi cunoaște rezultatul terapeutic 6 (15%) pacienți.

### Concluzii

1. Cea mai frecventă complicație a tuberculozei la copii a constituit pleurezia tuberculoasă. Cel mai frecvent se diagnostichează o singură complicație.

2. Tuberculoza se complică mai frecvent la băieți.

3. Tuberculoza evoluează cu complicații mai frecvent la copiii din grupul de vârstă între 15 și 18 ani.

4. Fiecare al doilea copil a fost în contact strâns cu un bolnav de tuberculoză.

5. Formele pulmonare de tuberculoză s-au complicat mai frecvent decât cele extra-pulmonare.

6. Examenle de laborator: testul tuberculinic a fost sugestiv pentru diagnosticarea infecției tuberculoase la majoritatea copiilor, iar examenle microbiologice au contribuit la diagnosticul etiologic doar la fiecare al cincilea caz.

7. Deși, cazurile noi au constituit ponderea majoritară a cazurilor (95%), au beneficiat de un tratament

cu o durată mai mare de 6 luni destinat cazurilor doar două treimi din cazuri.

8. Rezultatul terapeutic nu a atins ținta recomandată de OMS, în special datorită persistenței complicațiilor și prelungirea regimurilor terapeutice.

### Bibliografie

1. Centrul Național de Management în Sănătate. *Indicatorii preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare*. Chișinău, 2017. Valabil pe: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte> (citată 24.05.2019).

2. Iavorschi C., Paladi C., Niguleanu A., Lesnic E., Marcoci L., Cebotari C., Ceban R. *Factori de risc ai adolescenților bolnavi de tuberculoză*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2016, nr. 1, p. 70-74. ISSN 1857-0011.

3. Iavorschi C., Paladi C., Lesnic E., Niguleanu A., Bivol L. *Considerații clinic-radiologice și microbiologice ale tuberculozei la adolescenți*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2016, nr. 1, p. 74-77. ISSN 1857-0011.

4. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la Copil. Chișinău, 2017, 140 p. Valabil pe [http://ftiziopneumologie.asm.md/files/u1/PNC-TB-adult\\_20\\_09\\_2017\\_0.pdf](http://ftiziopneumologie.asm.md/files/u1/PNC-TB-adult_20_09_2017_0.pdf)

5. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău, ed. Tipografia centrală, 2009, 94 p.

6. WHO. Global tuberculosis report, 2018. Valabil pe [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (citată 24.05.2019).

7. WHO. *Treatment of tuberculosis: guidelines*. Valabil pe <http://www.who.int/tb/publications> (citată 24.05.2019).



## EVALUAREA INTOXICAȚIEI ENDOGENE A BOLNAVILOR DE BOLI PULMONARE NESPECIFICE

Vasile ANTIPA, dr. în șt. med., conf. cerc., Valeriu DJUGOSTRAN, dr. hab. în șt. med., prof. cerc.,  
Adriana NIGULEANU, dr. în șt. med., Vasile GOJINEȚCHI

IMSP Institutul Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

*e-mail: antipava@yahoo.com*

### Rezumat

În legătură cu condițiile social-economice precare din țară se atestă înrăutățirea indicatorilor epidemiologici principali ai bolilor pulmonare nespecifice, adesea însoțite de sindromul de intoxicare endogenă, care provoacă creșterea incidenței, mortalității și a pierderii capacității de muncă.

Astfel, au fost investigați 129 pacienți cu boli pulmonare nespecifice și 21 donatori de sânge practic sănătoși, cărora s-a apreciat nivelul intoxicării endogene a organismului studiind concentrația și caracteristicile spectrale a toxinelor cu masa moleculară medie și care a demonstrat că la acest contingent de bolnavi în comparație cu persoanele sănătoase nivelul toxinelor a fost divers, și anume: în cazul astmului bronșic aspectul curbei spectrofotometrice era cel mai ridicat (de 5 ori) în raza lungimilor de undă de 230-240 nanometri, pe când la bolnavii de bronșite, corespunzător – de 3 ori, dar la pacienții cu pneumonii această mărime a fost și mai înaltă în comparație cu cele ale maladiilor descrise mai sus, însă, cea mai mare ascensiune a acestei curbe s-a înregistrat în cazul abceselor pulmonare. La bolnavii de bronhopneumopatii cronice supurative mărimea dată era neautentic mai înaltă decât nivelul normal, iar la pleurezii, curba a corespuns aproape triunghiului echilateral. Concentrațiile înalte ale acestor molecule au fost cauzate eventual de produsele dereglărilor tisulare și metabolice.

**Cuvinte-cheie:** boli pulmonare nespecifice; sindromul de intoxicare endogenă a organismului, toxine cu masa moleculară medie.

### Резюме. Оценка эндогенной интоксикации у больных не специфическими заболеваниями легких

В связи с нестабильными социально-экономическими условиями в стране основные эпидемиологические показатели не специфических заболеваний легких ухудшились, часто сопровождаются синдромом эндогенной интоксикации, который приводит к увеличению числа случаев потери трудоспособности.

Обследовано 129 пациентов с не специфическими заболеваниями легких и 21 практически здоровых лиц (доноры крови), которым определяли уровень эндогенной интоксикации путем определения концентраций и спектрофотометрических характеристик токсинов средней молекулярной массы. Показано, что у этих пациентов по сравнению со здоровыми уровень токсинов был различным, а именно: в случае бронхиальной астмы аспект спектрофотометрической кривой был самым высоким (в 5 раз выше нормы) в диапазоне длины волны 230-240 нанометров, тогда как у пациентов с бронхитом, соответственно, - в 3 раза. У пациентов с пневмонией этот уровень был еще выше, но наибольшее повышение этой кривой было зарегистрировано при абсцессах легких. У пациентов с хроническим гнойным бронхитом данный уровень был недостоверно выше нормального, а при плеврите кривая имеет вид равностороннего треугольника. Высокие концентрации токсинов средней молекулярной массы, связанные с накоплением продуктов нарушенного метаболизма

**Ключевые слова:** не специфические заболевания легких; синдром эндогенной интоксикации организма, токсины средней молекулярной массы.

### Summary. The evaluation of the endogenous intoxication of non-specific lung diseases

The precarious socio-economic conditions in the country, the worsening of the main epidemiologic indicators of the nonspecific pulmonary diseases often accompanied with endogenous poisoning syndrome causes the increase of incidence, mortality and loss of work capacity.

Thus, 129 patients with nonspecific lung disease and 21 practically healthy blood donors were investigated, appreciated the level of endogenous intoxication of the organism by studying the concentration and spectral characteristics of the toxins with the average molecular mass. It was showed that in this contingent of patients in comparison with the healthy persons the level of the toxins was diverse, namely: in the case of asthma the aspect of the spectrophotometric curve was the highest (5 times) in the wavelength range of 230-240 nanometers, while in the bronchitis patients, correspondingly - of 3 times, but in patients with pneumonia this size was even higher compared to those of the diseases described above, but the highest ascension of this curve was recorded in the case of pulmonary abscesses. In patients with chronic suppurative broncho-pneumopathy, the size was not really higher than the normal level, and in pleurisy the curve corresponded to the equilateral triangle. The high concentrations of these molecules were possibly caused by the products of tissue and metabolic disorders.

**Key-words:** non-specific lung disease; endogenous intoxication syndrome, and toxins of average molecular weight.

**Introducere.** În condițiile social-economice actuale precare în Republica Moldova indicatorii epidemiologici principali, ai bolilor pulmonare nespecifice (BPN) au tendință spre normalizare, însă, continuă să rămână la un nivel înalt [1, 2, 3,4], provocând creșterea nivelului de intoxicare endogenă, care dereglează funcțiile și structura diferitor organe și sisteme ale organismului și cauzează în mare măsură mărirea incidenței, a numărului cazurilor de deces și de pierdere a capacității de muncă.

Absența metodelor accesibile și eficiente de determinare a intoxicării organismului necesită implementarea, și/sau elaborarea lor.

Studierea concentrației și a caracteristicilor spectrale a toxinelor cu masa moleculară medie (TMMM - MM), după M.Ia.Malahova, 1995 [5], permite de a evalua autentic nivelul intoxicării endogene.

**Scopul lucrării.** Determinarea intoxicației endogene a organismului prin aprecierea concentrației și a caracteristicilor spectrale ale toxinelor cu masa moleculară medie la pacienții cu boli pulmonare nespecifice .

**Material și metode.** Au fost examinați 129 bolnavi de BPN, printre care 39 erau cu pneumonii comunitare, 14 – cu abcese pulmonare acute, 21 – cu bronșite acute și cronice, câte 16 fiecare – cu pleurezii exsudative acute și cu maladii pulmonare cronice supurative, și 23 – cu astm bronșic.

S-a mai investigat încă 21 persoane practic sănătoase (donatori), cărora l-ea fost determinată concentrația MM în sânge.

Întru aprecierea semnificativă a intoxicației organismului a fost studiată concentrația și caracteristicile spectrale ale MM cu ajutorul spectrofotometrului „CΦ-46”, după metoda M.Ia.Malahova, 1995.

Conform genului, vârstei și a diagnosticului, cohorțele erau comparabile.

Pentru colectarea și prelucrarea statistică multifuncțională a datelor clinico-paraclinice a fost elaborat un program special computerizat – baza de date „Pacient”.

**Rezultate și discuții.** Analizând probele de sânge a donatorilor (21 persoane sănătoase) am obținut date privind aspectul curbei spectrofotometrice, care a semnat norma.

Astfel, la aceste persoane curba în regiunea lungimii undelor de 238–242 nanometri (nm) era apropiată de zero, iar începând cu mărirea undelor de 246 nm extincțiile MM sau majorat treptat, atingând piscul la unda cu mărirea de 282 nm ( $E=0,27$ ). Valorile normale ale suprafeței (S) plasate sub această curbă, care caracterizează concentrația MM la donatori era egală cu  $11,85 \pm 1,34$  unități convenționale (u.c.).

La bolnavii de astm bronșic aria S a fost egală cu  $16,14 \pm 10,15$  u.c., totodată, aspectul curbei în zona valorii undelor de 230-240 nm era ridicată în comparație cu limitele normale de 5 ori ( $E=0,25$ ) și nu avea pisc în regiunea lungimii undelor de 260 nm, apoi s-a ridicat paralel cu mărirea normală maximală în zona valorii undei de 285 nm cu valabilitatea extincției de 0,40 care treptat a scăzut, însă a rămas mai înaltă față de limitele normale de 3 ori.

În cazul pacienților cu bronșite suprafața S era egală cu  $18,46 \pm 8,29$  u.c. Aspectul curbei: în zona lungimii undelor de 230-240 nm a fost elevată față de mărimile normale de 3 ori, iar piscul era în regiunea valorii undelor de 260 nm ( $E=0,22$ ), apoi s-a ridicat paralel cu limitele normale maximal în regiunea lungimii undei de 285 nm cu extincția  $E=0,30$  și treptat a scăzut, însă a rămas ridicată față de mărimile normale de 2 ori.

Aria plasată sub curba spectrală la bolnavii de pneumonii a fost semnificativ mai mare în comparație cu patologii descrise mai sus. Astfel, aria S era egală cu  $24,52 \pm 9,28$  u.c., iar curba a fost considerabil mai înaltă în comparație cu valorile normale cu  $E=0,2$  la limita undelor de 230-240 nm, fără pisc în regiunea mării undelor de 260 nm, atingând maximum  $E=0,35$  la valoarea undei de 280 nm și a scăzut treptat până la limitele normale a mării în zona undei de 310 nm. Cea mai mare întindere a ariei s-a atestat la bolnavii de pneumonii cu destrucție și de abcese pulmonare acute:  $S=26,37 \pm 8,15$  u.c. cu aspectul curbei la valoarea undei de 230 nm mai ridicat față de limitele normale până la  $E=0,12$ , iar la mărirea undei de 240 nm a scăzut până la valorile normale, apoi s-a ridicat brusc până la  $E=0,33$  la limita undei de 260 nm menținându-se în platou până la mărirea undei de 280 nm, apoi a scăzut treptat cu dimensiunea normală la unda de 310 nm.

La pacienții cu bronhopneumopatii cronice supurative în exacerbare (plămâni chistici, boala bronșiectazică ș.a.) aria S (sub curba spectrofotometrică) a fost cu mult mai mică, fiind egală cu  $12,23 \pm 7,91$  u.c. și care se poate explica probabil, prin aceea, că a fost dereglate mecanismele de menținere a echilibrului protidic al acestor bolnavi. Astfel, aspectul curbei în zona valorii undelor de 230-240 nm era apropiat de limitele normale, iar începând cu lungimea undei de 250 nm a crescut brusc până la mărirea undei de 280 nm, cu  $E=0,27$ , apoi a scăzut până la valoarea normală.

În rezultatul examinării bolnavilor de pleurezie exsudativă acută a fost demonstrat că indicatorul S era egal cu  $7,57 \pm 6,39$  u.c. și care eventual se explică prin particularitățile evoluției sindromului de into-

xicare a organismului în această patologie. Aspectul curbei corespunde aproape triunghiului echilateral, cu picul în proiecția lungimii unde de 285 nm.

### Concluzii

1. La pacienții cu boli pulmonare nespecifice nivelul toxinelor cu masa moleculară medie în comparație cu persoanele practic sănătoase a fost divers, și anume: în cazul astmului bronșic aspectul curbei spectrofotometrice era cel mai ridicat (de 5 ori) în zona lungimilor de undă 230-240 nm, pe când la bolnavii de bronșite, corespunzător – de 3 ori, dar la pacienții cu pneumonii această mărime a fost și mai înaltă în comparație cu cele ale maladiilor descrise mai sus, însă, cea mai mare ascensiune a acestei curbe s-a înregistrat în cazul abceselor pulmonare. La bolnavii de bronhopneumopatii cronice supurative mărimea dată era neautentic mai înaltă decât nivelul normal, iar la pleurezii curba a corespuns aproape triunghiului echilateral. Concentrațiile înalte ale acestor indicatori au

fost cauzate eventual de produsele dereglărilor tisulare și metabolice.

### Bibliografie

1. Balica I. *Determinarea severității clinice a proceselor pulmonare inflamator-destructive*. Actualități în ftiziopneumologie. Chișinău, 2006;1:96-99.
2. Бугоров С.И., Бугоров И.В., Бодруг Н.И., Мунтеану В.И. *Противовоспалительная терапия при хронической обструктивной болезни легких*. Actualități în ftiziopneumologie. Chișinău, 2006;1:114-117.
3. Haidarlî I., Botnaru V., Pisarenco S. *Mortalitatea prin boli nespecifice ale aparatului respirator în anul 2009 în Republica Moldova*. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011;10-14.
4. Moscovciuc A., Țâmbalari Gh., Sofronie S. și al. *Răspândirea afecțiunilor nespecifice ale aparatului respirator la adulți*. Actualități în ftizio-pneumologie. Chișinău, 2006;1:63-67.
5. Малахова М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей*. С.-Пб., 1995;34 с.

## INTERRELAȚIA CLINICO-IMUNOLOGICĂ A INDICATORILOR INTOXICAȚIEI ENDOGENE LA PACIENȚII CU ASOCIEREA ÎNTRE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI TOXOCAROZĂ

Angela GUILA<sup>1</sup>, Evelina LESNIC<sup>2</sup>, dr. în șt. med., Corina ROTARU-LUNGU<sup>1</sup>,  
Serghei GHINDA<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., Elena PRIVALOVA<sup>1</sup>, dr. în șt. biol., conf. cercet.,  
Alibina BRUMARU, dr. în șt. med.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat.

Helmintiazele intestinale determină secreția exagerată a citokinelor de către limfocitele Th2, care au o acțiune inhibitorie asupra Th1, fapt ce crește riscul reactivării infecției latente și dezvoltării tuberculozei active. Scopul: identificarea corelației clinico-imunologice a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză. *Material și metode:* 159 pacienți distribuiți similar în grupe conform sexului și vârstei - lotul 1 a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză; lotul 2 a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară; lotul 3 a inclus 53 pacienți cu toxocaroză au fost investigați prin determinarea concentrațiilor serice ale complexelor imune circulante (CIC) cu diferită masă moleculară: 2.5%, 4.2% și 8.0%, indicatorii formulei leucocitare și simptomatologia clinică. S-a constatat că durata și gravitatea simptomatologiei clinice la internare a fost mai severă în lotul 1, moderat modificate în lotul 2 și ușor alterate în lotul 3. În lotul 1 a fost identificată o concentrație sporită a neutrofilelor, în lotul 2 neutrofilele segmentate, iar în lotul 3 - neutrofilele nesegmentate. S-a constatat creșterea concentrației CIC în loturile 1 și 3 comparativ cu 2. Frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație: cefaleea, febra/subfebrilitatea, astenia, transpirațiile profuze, iritabilitatea, anorexia, scăderea în greutate au fost sever exprimate în lotul 1, moderat alterate în lotul 2 și slab percepute în lotul 3. *Concluzie:* Indicatorii intoxicației endogene evaluați au identificat interrelația între gravitatea simptomatologiei clinice și severitatea perturbărilor biomarkerilor serici.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză pulmonară, toxocaroză, imunitate, intoxicație endogenă, manifestări clinice.

**Summary. Clinical and immunological interrelation between endogenous intoxication indicators in patients with the association between pulmonary tuberculosis and toxocarosis**

Intestinal helminthias determine cytokines secretion by the lymphocytes Th2, which have an inhibitory effect on Th1, contributing an increased risk of the reactivation of the latent infection and development of active tuberculosis. The

aim: to identify the clinical-immunological correlation of endogenous intoxication indicators in patients with pulmonary tuberculosis and toxocarosis. *Material and methods:* 159 patients distributed in similar groups according to sex and age were divided in the 1<sup>st</sup> group which included 53 patients with pulmonary tuberculosis and toxocarosis; 2<sup>nd</sup> group with 53 patients with pulmonary tuberculosis; 3<sup>rd</sup> group included 53 patients with toxocarosis were investigated for the serum concentrations of circulating immune complexes (CIC) with different molecular weight: 2.5%, 4.2% and 8.0%, leukocyte formula and clinical symptomatology. It was established that the duration and severity of the clinical symptomatology was more expressed in the 1<sup>st</sup> group, moderately modified in the 2<sup>nd</sup> group and slightly modified in the 3<sup>rd</sup> group. In the 1<sup>st</sup> group was established an increased concentration of neutrophils, in the 2<sup>nd</sup> group - segmented neutrophils and in the 3<sup>rd</sup> group band neutrophils. The concentration of the CIC in the 1<sup>st</sup> group and 3<sup>rd</sup> groups were more increased than in the 2<sup>nd</sup> group. The duration of the intoxication symptoms: headache, fever/subfebrility, asthenia, profuse sweating, irritability, anorexia, weight loss were severely expressed in the 1<sup>st</sup> group, moderately modified in the 2<sup>nd</sup> group and low perceived in the 3<sup>rd</sup> group. *Conclusion:* Indicators of the endogenous intoxication identified the interrelation between the severity of the clinical symptomatology and the severity of the serum biomarker disturbances.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis, toxocarosis, immunity, endogenous intoxication, clinical manifestations.

**Резюме. Сопоставление клинических и иммунологических признаков эндогенной интоксикации у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза.**

Кишечные гельминтозы способствуют высвобождению Th2-цитокинов, которые подавляют Th1-цитокины, приводя к снижению уровня иммунитета хозяина и увеличению риска реактивации латентных инфекций и развития активного туберкулеза. *Цель исследования* - сопоставление клинических и иммунологических признаков эндогенной интоксикации у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза. *Материал и методы:* обследовано 159 больных разного пола и возраста, они были поделены на 3 группы: 1) сочетание туберкулеза легких и токсокароза (53 больных); 2) туберкулез легких (53 больных); 3) токсокароз (53 больных). У больных определяли содержание ЦИК с 3-мя молекулярными массами (2,5%, 4,2%, 8,0%) в качестве маркера эндогенной интоксикации. Также анализировали показатели лейкоформулы и клинические симптомы эндогенной интоксикации. Установлено, что частота и тяжесть симптомов интоксикации показывает, что более тяжелой, при поступлении была 1 группа больных, легче 2 группа больных и еще легче 3 группа больных. У больных 1 группы отмечено наибольшее содержание лейкоцитов, у больных 2 группы было наибольшее содержание сегментоядерных нейтрофилов, у больных 3 группы – наибольшее содержание палочкоядерных нейтрофилов. Частота и длительность клинических симптомов интоксикации: головная боль, температура, слабость, потливость, раздражительность, похудание наиболее были выражены в 1 группе, менее во 2 группе и еще меньше в 3 группе больных. *Заключение:* показатели эндогенной интоксикации (ЦИК) коррелируют с выраженностью клинической симптоматики интоксикации.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, токсокароз, иммунитет, эндогенная интоксикация, клинические проявления.

**Introducere.** Manifestările clinice ale intoxicației endogene se manifestă prin reacții de adaptare, care se dezvoltă pe fundal de reducere progresivă a activității imunității umorale. Pe durata evoluției optime a rezistenței imune, reacțiile de adaptare imună își reduc intensitatea, iar indicatorii activității lipopolizaharidelor în plasmă se normalizează. Pătrunderea repetată în circulația sanguină a unei cantități enorme de toxine endogene contribuie la mobilizarea excesivă a resurselor adaptative, care în consecință determină insuficiența poliorganică tranzitorie (Яблонская А. М., 2009; McEwen B.S., 2008).

Revista literaturii de specialitate stabilește, că parazitozele (helminthiazele intestinale) contribuie la secreția exagerată a citokinelor de către limfocitele T helper 2, care au o acțiune inhibitorie a activității funcționale a limfocitelor T helper 1, care la rândul său determină diminuarea activității imune generale. Acest proces, la rândul său, crește riscul dezvoltării infecțiilor secundare, explicând ponderea mai mare a tuberculozei, hepatitelor la persoanele afectate de helmintiaze intestinale (Зайков С.В., 2009).

Evaluarea complexă a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză multidrog-rezistentă demonstrează creșterea moderată asociată cu diminuarea imunității celulare. Creșterea severității perturbărilor clinice datorită distrucțiilor pulmonare parenchimate și achiziționarea multidrog-rezistenței medicamentoase contribuie la creșterea numărului de limfocite T helper 2 (CD4+) ce demonstrează persistența unui deficit al imunității celulare și reducerea eficacității sistemului antiinflamator (Тодорико Л.Д. и соавт., 2014). Deci, optimizarea metodelor de diagnostic și de cuantificare a indicatorilor de intoxicație endogene posedă o mare importanță în activitatea clinică.

**Scopul:** identificarea corelației clinico-imunologică a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză.

**Material și metode:** a fost efectuată o cercetare prospectivă și selectivă care a inclus 159 pacienți distribuiți similar în grupe conform sexului și vârstei, fapt ce a permis comparabilitatea rezultatelor. Pacien-

Tabelul 1

Frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație (num. abs./% și  $M \pm$  eroarea standard în 24 ore).

Simptome clinice		Bolnavii		
		Lot 1 n=53	Lot 2 n=53	Lot 3 n=53
Cefalee	num.abs./% în 24 ore	16,0/30,19	10/18,9	9/16,9
		7,5±1,95●	4,0±1,30*	0,9±0,26
Febră/ subfebrilitate	num.abs./% în 24 ore	29/54,7	20/37,7	10/18,9
		6,1±1,16●	3,8±0,92*	0,7±0,20
Astenie	num.abs./% în 24 ore	43/81,1	41/77,4	16/30,2
		18,4±2,31●■	12,6±1,64*	2,0±0,48
Transpirații profuze	num.abs./% în 24 ore	35/66,0	22/41,5	5/9,4
		12,7±1,70●■	5,1±1,03*	0,3±0,12
Dereglarea somnului	num.abs./% în 24 ore	13/24,5●	11/20,8*	9/16,9
		5,4±1,52	3,2±1,07	0,6±0,20
Iritabilitate	num.abs./% în 24 ore	14/26,4	10/18,9	9/16,9
		5,0±1,40	2,5±0,77	0,6±0,19
Inapetență	num.abs./% în 24 ore	34/64,2	27/50,9	10/18,9
		15,5±2,28	11,8±2,88	0,97±0,28
Scădere în greutate	num.abs./% kg	37/69,8	35/66,0	9/16,9
		6,7±0,76	5,3±0,72	0,9±0,27

**Notă:** Lot 1 (tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză), lotul 2 (tuberculoză pulmonară), lotul 3 (toxocaroză); ■ - diferență semnificativă între loturile 1 și 2; ● diferență semnificativă între loturile 1 și 3\* diferență semnificativă între loturile 2 și 3.

ții au fost distribuiți în: lotul 1 care a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză; lotul 2 a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară; lotul 3 a inclus 53 pacienți cu toxocaroză. Pacienții au fost investigați conform unui protocol individual unic care a inclus evaluarea indicatorilor clinici și a biomarkerilor intoxicației endogene. Au fost determinate concentrațiile serice ale complexelor imune circulante cu diferită masă moleculară: 2.5%, 4.2% și 8.0% în calitate de biomarkeri ai intoxicației endogene, indicatorii formulei leucocitare și simptomatologia clinică.

**Rezultate și discuții.** Cefaleea a fost de durată mai mult în lotul 1 comparativ cu lotul 3 ( $p < 0,05$ ) și în lotul 2 comparativ cu lotul 3 ( $p < 0,01$ ). Nu s-au identificat diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (tabelul 1).

Creșterea temperaturii a fost mai de lungă durată în lotul 1 comparativ cu lotul 3 și în lotul 2 comparativ cu lotul 3, la același prag statistic ( $p < 0,01$ ). Nu s-au identificat diferențe semnificative între loturile 1 și 2.

Astenia s-a manifestat mai important în lotul 1 comparativ cu lotul 2 ( $p < 0,05$ ) și lotul 3 ( $p < 0,001$ ). Diferență semnificativ statistic s-a stabilit între loturile 2 și 3 ( $p < 0,001$ ).

Transpirațiile profuze au fost identificate pe o durată mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2 și lotul 3, la același prag statistic ( $p < 0,001$ ). Între lotul 2 și 3 s-a identificat o diferență statistică ( $p < 0,001$ ).

Perturbări ale somnului, insomniile au fost stabilite mai frecvent la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 3 ( $p < 0,01$ ) și lotul 2 comparativ cu lotul 3 ( $p < 0,05$ ), fără identificarea diferențelor între loturile 1 și 2.

Durata iritabilității a fost identificată mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 3 ( $p < 0,01$ ) și lotul 2 comparativ cu lotul 3 ( $p < 0,05$ ). Nu au fost constatate diferențe semnificative între lotul 1 și 2.

Durata inapetenței au fost mai îndelungată în lotul 1 comparativ cu lotul 3 și în lotul 2 comparativ cu lotul 3, la același prag statistic  $p < 0,001$ . Nu au fost stabilite diferențe semnificative între loturile 1 și 2.

Acuze ale pierderii în greutate au fost mai percepute în lotul 1 comparativ cu lotul 3 și lotul 2 comparativ cu lotul 3, la același prag statistic  $p < 0,001$ . Diferențe statistice între loturile 1 și 2 nu au fost stabilite. Deci, frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație la pacienții spitalizați în lotul 1 a fost mai severă, în lotul 2 moderat alterată și în lotul 3 slab percepute.

Concentrația leucocitelor în lotul 1 și lotul 2 a fost

Tabelul 2

**Concentrația leucocitelor, ponderea neutrofilelor segmentate, neutrofilelor nesegmentate, limfocitelor și indicele de adaptare**

Indicatori	Lot referință N=100	Pacienți		
		Lot 1 n=53	Lot 2 n=53	Lot 3 n=53
Leucocite 10 <sup>9</sup> /l	6,0±0,12	9,3±0,42○□	8,7±0,40●□	5,4±0,29■
Segmentate %	55,4±0,34	53,8±1,61	58,0±1,57●□	53,7±1,46
Nesegmentate %	0,5±0,05	3,1±0,44○□	3,5±0,49□	6,4±0,56□
Limfocite %	36,1±0,33	22,9±1,38□	25,2±1,46□	25,8±0,98□
Indicele de adaptare UC	0,37±0,007	0,44±0,037	0,46±0,051	0,41±0,026

**Notă:** Lot 1 (tuberculoză pulmonară asociat cu toxocaroză), lotul 2 (tuberculoză pulmonară), lotul 3 (toxocaroză); □ - diferență semnificativă între loturile de referință a persoanelor sănătoase și loturile pacienților; ○ - diferență semnificativă între loturile 1 și 3; ● - diferență semnificativă între loturile 1 și 2; ■ - diferență semnificativă între loturile 2 și 3; UC - unități convenționale.

semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase, la același nivel statistic  $p<0,001$ . Concentrația leucocitelor în lotul 3 nu s-a diferențiat comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. Concentrația leucocitelor în lotul 1 a fost moderat mai mare în comparație cu lotul 2, fără a atinge pragul semnificației statistice (tabelul 2).

Concentrația leucocitelor neutrofile segmentate în lotul 2 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase,  $p<0,05$ . Concentrația leucocitelor neutrofile segmentate în lotul 1 și 3 nu s-a diferențiat comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. Concentrația neutrofilelor segmentate în lotul 2 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 1 ( $p<0,05$ ).

Concentrația leucocitelor neutrofile nesegmentate în loturile 1 și 2 a fost semnificativ mai redusă comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ( $p<0,01$  pentru ambele loturi), iar pentru pacienții din lotul 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ( $p<0,001$ ). O pondere mai mare a neutrofilelor nesegmentate a fost stabilit în lotul 3 comparativ cu lotul 1 și 2 la același nivel statistic ( $p<0,001$ ).

Concentrația limfocitelor a fost similară în toate loturile pacienților comparativ cu lotul de referin-

ță a persoanelor sănătoase, la același prag statistic ( $p<0,001$ ), deși a fost constatată diminuarea acestora în lotul 1. Indicele de adaptare (IA) a fost la același nivel în lotul 1 și 2, respectiv diminuat în lotul 3 comparativ cu indicatorul stabilit în lotul de referință a persoanelor sănătoase. Deci, în lotul 1 s-a constatat creșterea concentrației leucocitelor, în lotul 2 s-a identificat creșterea neutrofilelor segmentate, în lotul 3 - creșterea ponderii neutrofilelor nesegmentate. Concentrația limfocitelor a fost mai mică în lotul 1, fără a atinge pragul semnificației statistice. Deoarece indicatorii formulei leucocitare nu au demonstrat devierea la stânga ce caracterizează intoxicația endogenă am determinat concentrație complexelor imune circulante de diferite mase moleculare (tabelul 3).

Concentrația complexelor imune circulante a fost majorată în toate loturile. Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mare și toxicitate redusă (PEG 2,5%) s-a constatat majorată și semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase în lotul 1 și 2 ( $p<0,001$ ). În lotul 2 concentrația complexelor imune circulante a fost semnificativ mai redus comparativ cu loturile 1 și 3 ( $p<0,001$ ) și mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ( $p<0,05$ ).

Concentrația complexelor imune circulante cu

Tabelul 3

**Indicatorii intoxicației endogene - complexele imune circulante de diferite mase moleculare și indicele leucocitar de intoxicație**

Indicatori	Lot referință N=100	Pacienți		
		Lot 1 n=53	Lot 2 n=53	Lot 3 n=53
PEG-2,5% u.d.o.	11,2±0,74	29,7±2,68□	15,7±1,63□●	30,5±2,34■□
PEG-4,2% u.d.o.	29,9±1,57	67,1±3,73□	45,2±2,58●□	64,4±2,83■□
PEG-8,0% u.d.o.	282±10,7	559±24,3□	422±19,1□●	561±16,0□■
ILI Kalf-Kalif UC	0,95±0,043	0,48±0,125□	0,85±0,151●	0,55±0,096□

**Notă:** Lot 1 (tuberculoză pulmonară asociat cu toxocaroză), lotul 2 (tuberculoză pulmonară), lotul 3 (toxocaroză); ○ - diferență semnificativă între loturile 1 și 3; ● - diferență semnificativă între loturile 1 și 2; ■ - diferență semnificativă între loturile 2 și 3

masă moleculară medie și toxicitate medie (PEG 4,2%) pînă la inițierea tratamentului în toate loturile a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase la același nivel statistic ( $p < 0,001$ ). Totuși, în loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2 la același nivel statistic ( $p < 0,001$ ).

Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mică și toxicitate mare (PEG 8,0%) pînă la inițierea tratamentului în toate loturile a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase la același nivel statistic ( $p < 0,001$ ). În loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2 la același nivel statistic ( $p < 0,001$ ).

A fost calculat indicele de intoxicației endogene Kalf-Kalif. Valoarea acestuia nu s-a diferențiat semnificativ statistic în lotul 2 comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. În loturile 2 și 3 valoarea medie a fost semnificativ mai redusă comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$  pentru lotul 2 și  $p < 0,01$  pentru lotul 3). În lotul 1 a fost semnificativ mai redus comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ( $p < 0,01$ ) și semnificativ mai redus comparativ cu lotul 1., fiind argumentat de ponderea mai înaltă a eozinofilelor în formula leucocitară în loturile 1 și 3.

### Concluzii

- Frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație: cefaleea, febra sau subfebrilitatea, astenia, transpirațiile profuze, iritabilitatea, anorexia, scăderea în greutate în lotul 1 au fost mai grav alterate, în lotul 2 moderat alterate și în lotul 3 slab percepute.

- Creșterea concentrației leucocitelor a fost mai importantă în lotul 1, în lotul 2 s-a identificat creșterea neutrofilelor segmentate, în lotul 3 – creșterea ponderii neutrofilelor nesegmentate.

- Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mare (PEG 2,5%) s-a constatat

semnificativ mai mare în toate loturile comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. În lotul 2 a fost semnificativ mai mică comparativ cu loturile 1 și 3. Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară medie (PEG 4,2%) a fost semnificativ mai mare în toate loturile comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase, iar în loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparație cu lotul 2. Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG 8,0%) a fost semnificativ mai mare comparativ în toate loturile comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. În loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2.

- Indicatorii intoxicației endogene evaluați au identificat interrelația între gravitatea simptomatologiei clinice și severitatea perturbărilor biomarkerilor serici.

### Bibliografie

1. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lesnic E., Caraiani O., Guila A. *Metodă de determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică*. Brevet de invenție MD 963 Z 2016.05.3, BOPI nr. 10/2015.

2. McEwen B.S. *Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators*. Eur. J. Pharmacol. 2008. vol. 583, n. 2-3. p. 174-85.

3. Зайков С.В. Гельминтозы и аллергические заболевания. Клиническая Иммунология. Аллергология. Инфектология. № 3/2, 2009.

4. Тодорико Л.Д., Еремчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. *Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями*. Актуальна инфектология, 2014, 4(5), с. 55-58.

5. Яблонская А. М. *Индивидуальные морфофункциональные различия реакции иммунной системы крыс Вистар при воздействии информационной нагрузки и липополисахарида*. Автореф. дисс. к.м.н. Москва 2009.

## ASPECTE MEDICO-SOCIALE ALE DEZVOLTĂRII TUBERCULOZEI

Andrei CORLOTEANU

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: acorloteanu@gmail.com

### Rezumat

Pentru studierea factorilor medico-sociali implicați în dezvoltarea tuberculozei au fost examinați 105 bolnavi de tuberculoză notificate în 31 raioane administrative și municipiul Bălți, (lotul de bază) și 90 persoane sănătoase identificate în focarele de tuberculoză, care a constituit lotul de control.

În rezultat, s-a determinat predominarea semnificativă a genului masculin în cazurile index, cu vârstă aptă de muncă în ambele grupe, fără diferență semnificativă a vârstei medii, cu o pondere cu studii medii de educație al cazului index și sănătos. S-a remarcat o rată înaltă a persoanelor neangajate în câmpul muncii, cu nivel înalt de migrație printre cazul index față de sănătoșii din focar, care explică și rată joasă statistic semnificativă de examinare radiologică a cazului index. Abuzul de alcool și tabagismul sunt un factor de risc de dezvoltare a tuberculozei. Un rol important în situația epidemiologică a tuberculozei îl joacă migrația. Cunoscând lanțul de transmitere a infecției tuberculoase contribuie la luarea măsurilor de prevenire a răspândirii infecției și îmbunătățirea situației epidemiologice în țară.

S-a concluzionat, că tabagismul, consumul abuziv de alcool, migrația sunt factori de risc ale dezvoltării tuberculozei în focarul de gospodărie.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, focar, factori medico-sociali.

### Summary. Medico-social aspects of development of tuberculosis

In order to study the medico-social factors involved in the development of tuberculosis, 105 tuberculosis patients notified in 31 administrative districts and the city of Balti were examined (the basic group) and 90 healthy persons identified in the tuberculosis outbreaks, which constituted the control group.

As a result, there was a significant predominance of the male gender in the index cases, with working age in both groups, without a significant difference of the average age, with a weight with the average education studies of the index and healthy case. There was a high rate of unemployed persons, with a high level of migration among the index case compared to the outpatients, which also explains the statistically significant rate of radiological examination of the index case. Alcohol abuse and smoking are a risk factor for the development of tuberculosis. Migration plays an important role in the epidemiological situation of tuberculosis. Knowing the chain of transmission of tuberculosis infection helps to take measures to prevent the spread of the infection and to improve the epidemiological situation in the country.

It was concluded that smoking, alcohol abuse, migration are risk factors for the development of tuberculosis in the household outbreak.

**Key-words:** tuberculosis outbreak, medical and social factors.

### Резюме. Медико-социальные аспекты развития туберкулеза

Для изучения медико-социальных факторов, связанных с развитием туберкулеза, было обследовано 105 больных туберкулезом, зарегистрированных в 31 административном округе и городе Бельцы (основная группа), и 90 здоровых лиц, идентифицированных в очагах туберкулеза (контрольная группа).

Установлено доминирование мужского пола в индексных случаях и лиц трудоспособного возраста в обеих группах, без существенной разницы средней величины возраста, одинаковый удельный вес со средним образованием в группах индекс и здоровых. Отмечен высокий уровень безработных, с высоким уровнем миграции среди пациентов группы индекс по сравнению со здоровыми лицами из очага, что может объяснить и статистически низкий уровень радиологического обследования пациента индекс. Злоупотребление алкоголем и курение являются фактором риска развития туберкулеза. Миграция играет важную роль в эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Знание цепи передачи туберкулезной инфекции помогает разработке мер по профилактике распространения инфекции и улучшению эпидемиологической ситуации.

Был сделан вывод, что курение, злоупотребление алкоголем, миграция являются факторами риска развития туберкулеза в семейном очаге.

**Ключевые слова:** туберкулез, очаг, медико-социальные факторы.

### Introducere

Specialiștii remarcă, că o treime din populația lumii este infectată cu *M. Tuberculosis*, și o nouă persoană se infectează în fiecare secundă [17]. Aproximativ 10% din persoanele infectate dezvoltă

simptomele tuberculozei pe parcursul vieții. Riscul de a dezvolta TB este mai mare în primul și al doilea an după infectare, după care riscul descrește [16, 11]. Se estimează, că din persoanele infectate la nivel mondial, 8-10 mln vor dezvolta boala în timpul vieții



lor iar, jumătate din acest număr vor prezenta o formă infecțioasă [2].

Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului și obiectivele Parteneriatului „Stop TB”, planul global de stopare a tuberculozei prevăd către 2050: a elimina tuberculoza ca problemă socială; a reduce incidența globală a tuberculozei la un caz la 100000 populație/an [14]. Întru atingerea obiectivelor trasate un aspect important este cunoașterea factorilor medico-sociali care contribuie la dezvoltarea acestei boli.

**Scopul** studiului constă în explorarea impactului factorilor medico-sociali implicați în dezvoltarea tuberculozei

**Materiale și metode.** Pentru studierea factorilor medico-sociali implicați în dezvoltarea tuberculozei au fost examinați 105 bolnavi de tuberculoză notificate în 31 raioane administrative și municipiul Bălți, (lotul de bază) și 90 persoane sănătoase identificate în focarele de tuberculoză, care a constituit lotul de control.

**Criterii de includere:** Acordul informat în scris al participantului. Pentru copii din familie acordul informat a fost obținut de la un părinte, HIV negativ, lipsa diabetului zaharat.

*Pentru lotul de bază:* diagnosticul de tuberculoză confirmat

*Lotul de control (sănătoși):* Lipsa TB în anamneză, aspect normal al radiografiei toracice

**Criterii de excludere:** Renunțare și retragerea din studiu.

#### Definiții

**Focar de tuberculoză** – locul în care se află sursa de *M. tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând persoanele din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

**Focar intradomiciliar** - o locuință (gospodărie) cu un grup de două sau mai multe persoane care locuiesc împreună, având buget comun și valorificând în comun bunurile dobândite prin munca lor.

**Caz index** (pacient indice) – caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau alt loc comparabil în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactaților (dar nu este neapărat cazul-sursă).

**Contact intradomiciliar** – o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte sau mai multe nopți sau perioade frecvente sau prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent [10].

*Metode de procesare statistică.* Pentru analiza comparativă a variabilelor continue parametrice a fost aplicat testul t-student. Pentru compararea variabilelor categoricale a fost aplicat testul  $\chi^2$  sau după caz criteriul exact a lui Fisher (când cel puțin una dintre valorile celulelor tabelului de contingență a fost mai mică ca zece).

#### Rezultate și discuții

Incidența tuberculozei variază în funcție de vârstă. Analizând riscul de îmbolnăvire cu tuberculoză în funcție de vârstă în focarul intradomiciliar din populația țării noastre s-a determinat că a prevalat vârsta medie a cazului index de  $44,53 \pm 1,21$  ani, și a persoanelor sănătoase de  $41,97 \pm 1,98$ , fără diferență semnificativă ( $p > 0,05$ ) (tabelul 1). În Africa, maladia afectează în primul rând persoanele cu vârsta între 12 și 18 ani și adulții tineri [16, 4]. Totuși, în țările în care ratele de incidență au scăzut considerabil (cum este cazul Statelor Unite), tuberculoza afectează îndeosebi persoanele în vârstă și persoanele cu un sistem imunitar deficitar [6, 9], același lucru a fost afirmat de Sia I.G. și alții, în 2010, care a determinat că vârsta de peste 50 de ani este un factor de risc independent în dezvoltarea tuberculozei [12, 26].

Tabelul 1.

Repartizarea cazului index și sănătos din focar după vârstă

	Vârsta	Valoarea p
Caz index (n=105)	$44,53 \pm 1,21$	$p > 0,05$
Sănătoși (n=90)	$41,97 \pm 1,98$	$p > 0,05$

Analiza structurii după gen (tabelul 2) a evidențiat că genul masculin prevalează semnificativ în cazurile index 75 (71,43%) ( $\chi^2 = 35,124$ ;  $p < 0,05$ ), acestea reproduc structura de gen a contingentului bolnavilor de tuberculoză raportat.

Nivelul de educație al cazului index și sănătos nu s-a diferențiat semnificativ statistic ( $\chi^2 = 5,104$ ;  $p > 0,05$ ). În ambele cazuri predomină persoanele cu studii primare, medii incomplete, medii și medii

Tabelul 2.

Repartizarea cazului index și sănătos din focar după gen

	Bărbați	Femei	Chi-Square( $\chi^2$ ), valoarea p
Caz index (n=105)	75 (71,43%)	30 (28,57%)	$\chi^2 = 35,124$ $p < 0,05$
Sănătoși (n=90)	26 (28,89%)	64 (71,11%)	

Tabelul 3.

## Nivelul de educație a cazului index și sănătos din focar

	Fără studii	Studii primare	Studii medii incomplete	Studii medii	Studii medii profesionale	Studii superioare	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Caz index (n=105)	2 (1,11%)	19 (18,10%)	18 (17,14%)	30 (28,57%)	30 (28,57%)	6 (5,71%)	$\chi^2=5,104$ p>0,05
Sănătoși (n=90)	1 (1,90%)	20 (22,22%)	22 (24,44%)	28 (31,11%)	15 (16,67%)	4 (4,44%)	

profesionale, ponderea cărora este practic identică (tabelul 3).

În rezultatul analizei conform statutului de salariat al cazului index și a persoanelor sănătoase din focar remarcăm o rată înaltă de șomeri printre cazurile index 67 (63,80%) față de sănătoși 31 (34,44%) cu diferență statistic semnificativă ( $\chi^2=41,178$ ; p<0,05),

date care confirmă o rată mai mare printre cazurile index a persoanelor neangajate în câmpul muncii față de sănătoșii din focar. În cazurile sănătoase se regăsește o rată mai mare a școlarilor, cu alte ocupații, fără confirmare statistică. Numărul de pensionari și muncitori este aproximativ la același nivel în ambele loturi (tabelul 4).

Tabelul 4.

## Sursa de venit a cazului index și sănătos din focar

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Muncitor	14 (13,34%)	11 (12,22%)	$\chi^2=41,178$ p<0,05
Agrarian	2 (1,90%)	2 (2,22%)	
Lucrător medical	0 (0,00%)	3 (3,33%)	
Profesor	0 (0,00%)	1 (1,11%)	
Antreprenor	2 (1,90%)	0 (0,00%)	
Șomer	67 (63,80%)	31 (34,44%)	
Pensionar	15 (14,30%)	18 (20,00%)	
Școlar	0 (0,00%)	10 (11,11%)	
Alte ocupații	5 (4,76%)	14 (15,56%)	

Consumul de tutun și consumul de alcool sunt asociate cu un risc mai mare de infecție cu tuberculoză, progresie către tuberculoză activă [23].

Expunerea la fum de tutun crește riscul de infecție cu tuberculoză, riscul de progresie către tuberculoză activă, precum și riscul de recidivă și deces la pacienții cu TB [3].

Potrivit analizei conform expunerii la fumul de tutun se constată că cei mai mulți fumători sunt printre cazul index: care fumează 46 (43,81%) și care au fumat anterior 22 (20,95%) cazuri vis-a-vis de sănătoși, unde 16,67% (15) cazuri fumează și numai 3,33% (3) cazuri au fumat anterior, remarcându-se statistic semnificativ ( $\chi^2=40,519$ ; p<0,05) (tabelul 5).

Tabelul 5.

## Repartizarea cazului index și sănătos din focar conform expunerii la fumul de tutun

	Nefumător	Fumător	În prezent nu fumează, dar a fumat anterior	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Caz index (n=105)	37 (35,24%)	46 (43,81%)	22 (20,95%)	$\chi^2=40,519$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	72 (80,00%)	15 (16,67%)	3 (3,33%)	

Diferență statistic semnificativă se remarcă și la compararea cazurilor cu privire la consumatorii de alcool ( $\chi^2=40,519$ ; p<0,05). Cotă înaltă de consumatori de alcool se remarcă printre cazurile index în 69,52% cazuri și sănătoși 63,33% cazuri.

După cum e menționat mai sus ponderea consumatorilor de alcool în cazul index și sănătoși

este similară, însă o însemnătate majoră are frecvența și cantitatea consumului de alcool (tab. 6).

Din tabelul 7 se evidențiază că cazul index întrebuințează de la 2-3 ori pe săptămână până la întrebuințare zilnică de alcool cu diferență statistic semnificativă față de sănătosul din focar ( $\chi^2=16,117$ ; p<0,05).

Tabelul 6.

## Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul de alcool

	Nu consumă alcool	Consumă alcool	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Caz index (n=105)	32 (30,48%)	73 (69,52%)	$\chi^2=40,519$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	33 (36,67%)	57 (63,33%)	

Tabelul 7.

## Repartizarea cazului index și sănătos din focar după frecvența întrebuirii băuturilor alcoolice

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Nu folosesc	32 (30,48%)	33 (36,67%)	$\chi^2=16,117$ p<0,05
O dată pe lună sau mai rar	15 (14,29%)	19 (21,11%)	
2-4 ori pe lună	21 (20,00%)	26 (28,89%)	
2-3 ori pe săptămână	26 (24,76%)	12 (13,33%)	
4 și mai multe ori pe săptămână	8 (7,62%)	0 (0,00%)	
Zilnic	3 (2,86%)	0 (0,00%)	

Cu privire la cantitatea unităților de alcool consumate au menționat numai o parte din examinați. Pondere înaltă a consumatorilor de alcool se remarcă la cazul index de tuberculoză care în 48,61% cazuri

utilizează alcool în cantități de 3-4 unități, în 18,06% cazuri - în cantități de 5-6 unități, în 2,78% cazuri consumă în cantități de 7-9 unități și 1,39% consumă 10 și mai multe unități de alcool (tabelul 8).

Tabelul 8.

## Repartizarea cazului index și sănătos din focar după cantitatea unităților de alcool consumate

Unități*	Caz index (n=72)	Sănătoși (n=57)	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
1 sau 2	21 (29,17%)	34 (59,65%)	$\chi^2=13,520$ p<0,05
3 sau 4	35 (48,61%)	18 (31,58%)	
5 sau 6	13 (18,06%)	5 (8,77%)	
7 sau 9	2 (2,78%)	0 (0,00%)	
10 sau mai mult	1 (1,39%)	0 (0,00%)	

\* O unitate de alcool constituie – jumătate de sticlă de 0.5 l de bere cu tărie medie, sau un pahar nu prea mare de vin sec sau spumant (125 ml), sau 50 ml vin tare, vermut, sau 25 ml băuturi tari (coniac, votcă, țuică).

Datele obținute demonstrează că abuzul de alcool crește riscul de îmbolnăvire cu tuberculoză [8].

Unul din factorii de risc de dezvoltare a tuberculozei joacă terenul nefavorabil dezvoltat în rezultatul subalimentării [1]. În această ordine de

idei a fost studiat nivelul de alimentare a cazului index și sănătos din focar. Conform consumului de carne diferență statistic semnificativă nu se remarcă ( $\chi^2=2,866$ ; p>0,05) (tabelul 9).

Tabelul 9.

## Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul produselor din carne

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Nu folosesc	0	0	$\chi^2=2,866$ p>0,05
Consum rar	47 (44,76%)	32 (35,56%)	
Consum 2-3 ori/săptămână	39 (37,14%)	35 (38,89%)	
Consum 3-4 ori/săptămână	12 (11,43%)	17 (18,89%)	
Consum frecvent	7 (6,67%)	6 (6,67%)	

De asemenea, analizând frecvența utilizării produselor lactate constatăm că în familii se consumă, la fel, fără diferență statistic semnificativă între cazul

index și sănătoși ( $\chi^2=3,424$ ; p>0,05). Consumul rar se evidențiază în ambele loturi – cazul index în 51,43% și sănătoși în 45,56% (tabelul 10).

Tabelul 10.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar după consumul produselor din lapte**

	<b>Caz index (n=105)</b>	<b>Sănătoși (n=90)</b>	<b>Chi-Square(<math>\chi^2</math>), Valoarea p</b>
Nu folosesc	2 (1,90%)	5 (5,56%)	$\chi^2=3,424$ p>0,05
Consum rar	54 (51,43%)	41 (45,56%)	
Consum 2-3 ori/săptămână	27 (25,71%)	22 (24,44%)	
Consum 3-4 ori/săptămână	8 (7,62%)	5 (5,56%)	
Consum frecvent	14 (13,33%)	17 (18,89%)	

Așadar, utilizarea produselor din carne și a lactatelor fără diferență statistic semnificativă între loturi, dat fiind faptul că cazul index și sănătoși sunt din focarul de gospodărie, unde iau mesele în familie.

Un moment important ce ar putea evidenția gradul de control al transmiterii infecției tuberculoase în comunitate și gradul de achiziționare a tuberculozei

din societate este cunoașterea gradului de mobilitate a cazului index și a sănătoșilor din focar. Conform datelor prezentate în *tabelul 11* remarcăm că ieșirea în exteriorul gospodăriei a fost similară atât în cazul index cât și a sănătoșilor - 93,33% și 90,00% respectiv, ( $\chi^2=0,715$ ; p>0,05).

Tabelul 11.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar după contactanți din exterior**

	<b>Nu a avut contact în exterior</b>	<b>A avut contact în exterior</b>	<b>Chi-Square(<math>\chi^2</math>), Valoarea p</b>
Caz index (n=105)	7 (6,67%)	98 (93,33%)	$\chi^2=0,715$ p>0,05
Sănătoși (n=90)	9 (10,00%)	81 (90,00%)	

Nu se remarcă diferență statistic semnificativă cu privire la numărul de contactanți din exterior cu care contactează cazul index și persoanele sănătoase din focar. În cazul index - 13,34±3,10 persoane și sănătoșii - 11,17±1,34 persoane (p>0,05) (*tabelul 12*).

Tabelul 12.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar după numărul de contacte din exteriorul gospodăriei**

	<b>Număr persoane/zi</b>	<b>Valoarea p</b>
Caz index (n=98)	13,34±3,10	p>0,05
Sănătoși (n=81)	11,17±1,34	

Informația prezentată în *tabelul 13* reflectă rata de contractare a infecției tuberculoase de către cazul index din afara gospodăriei, care reprezintă - 31,43% cazuri, evidențiind lanțul de transmitere a infecției tuberculoase. Sănătoșii sunt în contact cu cazul index în gospodărie timp de 12,14±0,70 ore/24 ore. Cu toate că sunt supuși unui risc înalt de îmbolnăvire ei rămân sănătoși, aceasta sugerează despre rezistența organismului la infecția tuberculoasă. Acest fapt este determinat și de alte trei studii realizate de Ganatti G. și alții [5], Sutherland I. și coautorii [13] și Vynnycky E. și alții care au afirmat că expunerea anterioară la infecție creează o oarecare protecție împotriva îmbolnăvirii pe viitor. Studiul realizat de Broock-Pollock și coaut., în 2012, a determinat o rată de 35% protecție contra tuberculozei care a fost depășită de

Sutherland și colegii, unde a estimat o rată de protecție de 65% în urma expunerii anterioare la TB [5, 13].

Tabelul 13.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar în raport cu contactare cu bolnavi de tuberculoză.**

	<b>Nu au contactat cu bolnavi TB</b>	<b>Au contactat cu bolnavi TB</b>	<b>Chi-Square(<math>\chi^2</math>), Valoarea p</b>
Caz index (n=105)	72 (68,57%)	33 (31,43%)	$\chi^2=94,163$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	0	90 (100%)	

Conform gradului de rudenie a sănătoșilor în raport cu cazul de tuberculoză din gospodărie, remarcăm în 31 (34,44%) cazuri contact cu soț/soție. Cu grad I de rudenie în 11(12,22%) cazuri cu tată caz index, în 15 (16,67%) cazuri cu mamă caz index, și în 28 (31,1%) cazuri cu fiica/feciorul. Cu rude de gradul II, III și afini în 33 (36,6%) cazuri. Datele obținute relatează cel mai frecvent contact este între soți urmate de părinți/copii și că contactul sănătoșilor cu mai mulți decât un caz de tuberculoză în gospodărie și nu se exclude contactul și cu cazuri de tuberculoză din exterior.

S-a analizat efectuarea examenului radiologic al cutiei toracice de către cazul index și sănătoși până la depistarea cazului index, conform datelor obținute remarcăm, că în termen de mai puțin de un an până

la depistarea cazului index, sănătoșii au efectuat examen radiologic în 74 (82,22%) cazuri și la un interval de 1-2 ani – în 10,0% cazuri. Cazul index numai în 32,38% a efectuat examen radiologic în termen de până la un an până a fi depistat, în 39,05% mai mult de 2 ani nu a efectuat examenul radiologic (tabelul 14).

Tabelul 14.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar după examenul radiologic al cutiei toracice**

	Caz index (n=105)	Sănătoși (n=90)	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Mai puțin de un an	34 (32,38%)	74 (82,22%)	$\chi^2=57,149$ p<0,05
1-2 ani în urmă	21 (20,00%)	9 (10,00%)	
Mai mult de 2 ani	41 (39,05%)	2 (2,22%)	
Niciodată	2 (1,90%)	3 (3,33%)	
Nu ține minte	7 (6,67%)	2 (2,22%)	

Aceasta s-ar explica prin faptul neangajării în câmpul muncii a cazului index în 63,80% cazuri și nivel înalt de migrație, reflectat în tabelul 15. Rata aflării recente peste hotarele țării în cazul index este semnificativ înalt 48,57% față de sănătoși ( $\chi^2=22,031$ ; p<0,05).

Tabelul 15.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar după migrarea peste hotarele Republicii Moldova**

	Nu au plecat	Au plecat	Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p
Caz index (n=105)	54 (51,43%)	51 (48,57%)	$\chi^2=22,031$ p<0,05
Sănătoși (n=90)	75 (83,33%)	15 (16,67%)	

Cel mai frecvent, cazul index și sănătoșii au migrat peste hotare în Federația Rusă cu diferență semnificativă cu rată înaltă printre cazul index, care constituie 43,81% și sănătoșii în 14,44% ( $\chi^2=19,803$ ; p<0,05). În alte țări cazul index a migrat în 3,8% fără diferență semnificativă față de sănătoși ( $\chi^2=1,173$ ; p>0,05) (tabelul 16).

Tabelul 16.

**Repartizarea cazului index și sănătos din focar după țara în care a imigrat**

	Rusia	Ucraina	Altele
Caz index (n=105)	46 (43,81%)	1 (0,95%)	4 (3,8%)
Sănătoși (n=90)	13 (14,44%)	1 (1,11%)	1 (1,11%)
Chi-Square( $\chi^2$ ), Valoarea p	$\chi^2=19,803$ p<0,05	$\chi^2=0,012$ p>0,05	$\chi^2=1,173$ p>0,05

Totalizând datele expuse, putem menționa predominarea semnificativă a genului masculin în cazurile index, cu vârstă aptă de muncă în ambele grupe, fără diferență semnificativă a vârstei medii, cu o pondere cu studii medii de educație al cazului index și sănătos.

S-a remarcat o rată înaltă a persoanelor neangajate în câmpul muncii, cu nivel înalt de migrație printre cazul index față de sănătoșii din focar, care explică și rată joasă statistic semnificativă de examinare radiologică a cazului index. Abuzul de alcool și tabagismul sunt un factor de risc de dezvoltare a tuberculozei. Cazul index și sănătoșii din focar se alimentează la același nivel, menționându-se alimentare insuficientă.

Un rol important în situația epidemiologică a tuberculozei îl joacă migrația. Cunoscând lanțul de transmitere a infecției tuberculoase contribuie la luarea măsurilor de prevenire a răspândirii infecției și îmbunătățirea situației epidemiologice în țară.

**În concluzie**, în rezultatul studiului efectuat s-a determinat că tabagismul, consumul abuziv de alcool, migrația sunt factori de risc ale dezvoltării tuberculozei în focarul de gospodărie.

**Bibliografie**

1. Bihari K., Gupta R., Atulya A., Verma M., Vishvkarma S. *Tuberculosis and nutrition*. Lung India • Vol 26 • Issue 1 • Jan - Mar 2009
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço/ CNCT/NUTES*. 3a ed. Rio de Janeiro: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Ministério da Saúde; 1992.
3. Bronner Murrison L, Martinson N, Moloney RM, Msandiwa R, Mashabela M, Samet JM, et al. *Tobacco smoking and tuberculosis among men living with HIV in Johannesburg, South Africa: a case-control study*. PLoS One. 2016; 11(11):e0167133.
4. Brooks-Pollock E., Becerra M.C., Goldstein E., Cohen T., Murray M.B. *Epidemiologic Inference From the Distribution of Tuberculosis Cases in Households in Lima, Peru*. JID 2011;203, p. 1682-1589.
5. Canetti G, Sutherland I, Svandova E. *Endogenous reactivation and exogenous reinfection: their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis*. Bull Int Union Tuberc 1972; 47:116-34.
6. Centers for Disease Control and Prevention (12 septembrie 2006). „2005 Surveillance Slide Set”
7. Fahrettin T.Y., Sienol Kumbetli. *Risk Factors Affecting the Development of Tuberculosis Infection and Disease in Household Contacts of Patients with Pulmonary Tuberculosis*. Turkish Respiratory Journal 2008, 9(1): p. 34-7.
8. Nagendra Navya, Kathiresan Jeyashree Akshaya Kibballi Madhukeshwar, Tanu Anand, Abhay Subashrao Nirgude, Badarudeen Mohammad Nayarmoolle Petros Isaakidis Navya et al. *Are they there yet? Linkage of patients with tuberculosis to services for tobacco cessation and*

*alcohol abuse – a mixed methods study from Karnataka, India.* BMC Health Services Research (2019) 2-19.

9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN (2007). *Robbins Basic Pathology* (ed. 8th). Saunders Elsevier. pp. 516–522.

10. Protocol clinic național „*Tuberculoza la adult*”, Chișinău, 2017, 133 p.

11. Shapiro AE, Variava E, Rakgokong MH, et al. *Community-based Targeted Case-finding for Tuberculosis and HIV in Household Contacts of Tuberculosis Patients in South Africa.* Am J Respir Crit Care Med. 2012 Mar 15.

12. Sia G., Orillaza R. B., St. Sauver J. L., Quelapio I. D., et al. *Tuberculosis attributed to household contacts in the Philippines.* INT J Tuberc lung dis 2010, 14(1):122–125.

13. Sutherland I, Bleiker MA, Meijer J, Sty'blo K. *The risk of tuberculosis infection in the Netherlands from 1967 to 1979.* Tubercle 1983; 64:241–53

14. The Stop TB Partnership. <http://www.stoptb.org>

15. Wood R, Racow K, Bekker L-G, Morrow C, Middelkoop K, et al. (2012) *Indoor Social Networks in a South African Township: Potential Contribution of Location to Tuberculosis Transmission.* PLoS ONE 7(6): e39246.

16. World Health Organization. „Global Tuberculosis Control Report, 2016

17. World Health Organization, Report 2018. Global Tuberculosis Control, WHO.

## MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU DURERE CRONICĂ NON-CANCEROASĂ: ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE (STUDIU CANTITATIV ȘI CALITATIV)

Oxana GROSU<sup>1</sup>, dr. în șt. med., Svetlana PLEȘCA<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. univ.;

Ion MOLDOVANU<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. univ., Stela ODOBESCU<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.;

Lilia ROTARU<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet., Galina CORCEA<sup>1</sup>, dr. în șt. med.,

Oxana BUJOR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

<sup>2</sup> IP Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga”

Email: [nicolenco.oxana@gmail.com](mailto:nicolenco.oxana@gmail.com), tel: 079562814.

### Rezumat:

*Obiectiv:* Durerea cronică are prevalență crescută, impact major individual, social și economic, din care motiv devine o problemă de sănătate publică. Scopul lucrării a fost analiza managementului pacientului cu durere cronică non – canceroasă în cadrul sistemului de sănătate din Republica Moldova.

*Material și metodă:* A fost efectuat un studiu mixt (cantitativ și calitativ) ce inclus 355 de pacienți cu durere cronică non – canceroasă care au completat un chestionar structurat și au participat la focus grup.

*Rezultate și discuții:* Pacienții cu durere cronică non – canceroasă sunt de vârstă medie, preponderent femei, din mediul rural, căsătorite, cu incapacitate permanentă de muncă și statut de asigurat. Suferă de durere în mediu 10 ani, cu durerea localizată mai frecvent la spate și articulații. Prezintă abuz medicamentos și tratament eșuat. Durerea afectează activitatea zilnică determinând dizabilitate funcțională. Pacienții consultă frecvent medicul de familie și specialiști, solicită frecvent AMU, se spitalizează frecvent. Pacienții cheltuie bani suplimentari pentru tratamentul durerii deși au statut de asigurați.

*Concluzii:* Pacienții cu durere cronică non – canceroasă din cercetarea noastră sunt nemulțumiți de managementul durerii cronice de care beneficiază în sistemul de sănătate din care motiv suprasolicită sistemul de sănătate în dorința de a beneficia de serviciile pe care le necesită.

**Cuvinte-cheie:** durere cronică non – canceroasă, management durere.

**Summary: Management of patients with chronic non – cancer pain: clinical and therapeutic aspects (quantitative and qualitative study)**

*Objective:* The chronic pain has increased the prevalence, major individual, social and economic impact and becomes a public health problem. The purpose of the study was to analyze the management of the patient with chronic non - cancer pain in the health system of the Republic of Moldova.

*Material and method:* A mixed (qualitative and quantitative) study was conducted involving 355 patients with chronic non – cancer pain who completed a structured questionnaire and participated in the focus group.

*Results:* Patients with chronic non – cancer pain are of medium age, predominantly women, rural, married, perma-

nently incapacitated. They suffer from pain almost 10 years, with pain localized more often in the back and joints. It presents drug abuse and failed treatment. Pain affects daily activity causing functional disability. Patients frequently consult family physicians and other specialists, visit emergency departments and got hospitalized. Patients spend extra money on pain treatment although they are insured.

*Conclusions:* Patients with chronic non – cancer pain in our research are not satisfied with the management of chronic pain they benefit from and rise a burden on the healthcare system to get the service they need.

**Key-words:** chronic non - cancer pain, pain management.

**Резюме: Лечение пациентов с хронической болью: клинико-терапевтические аспекты (количественное и качественное исследование)**

*Цель:* Хроническая боль очень распространена, оказывает серьезное индивидуальное, социальное и экономическое воздействие, поэтому она становится проблемой общественного здравоохранения. Целью данной работы было проанализировать ведение пациентов с хронической болью в системе здравоохранения Республики Молдова.

*Материал и метод:* Было проведено смешанное (качественное и количественное) исследование с участием 355 пациентов с хронической болью, которые заполнили структурированный опросник и приняли участие в фокус-группе.

*Результаты:* Пациенты с хронической болью среднего возраста, преимущественно женщины, сельские, замужние, постоянно нетрудоспособные и застрахованные. Они страдают от боли в среднем 10 лет, чаще в спине и суставах. Они злоупотребляют анальгетиками, которые не помогают. Боль влияет на повседневную деятельность, вызывая функциональную инвалидность. Пациенты часто консультируются с семейными врачами и специалистами, часто вызывают скорую помощь и госпитализируются. Пациенты тратят дополнительные средства на лечение боли, хотя они застрахованы.

*Выводы:* Пациенты с хронической болью в нашем исследовании недовольны лечением хронической боли, которую получают в системе здравоохранения, поэтому злоупотребляют медицинской помощью в стремлении воспользоваться услугами, которые им требуются.

**Ключевые слова:** хроническая боль, лечение боли.

**Introducere:** Durerea cronică a devenit o problemă de sănătate publică datorită prevalenței înalte, comorbidităților asociate și dizabilității pe care o generează [1]. Analiza prevalenței durerii variază de la o țară la alta fiind între 2 – 40% [2-6]. Este considerat că global sunt afectați de durerea cronică 10% din populație, adică 60 milioane de oameni suferă durere, iar studii naționale și regionale indică prevalența 20 – 25% [7]. În Europa suferă de durere cronică 20% din persoane, prevalență mai mare de 40% au raportat Italia, Franța și Ucraina, adică fiecare an 1 din 5 europeni este afectat de durere cronică [8]. Acesta include 153 milioane de persoane ce suferă de migrenă sau alte cefalee cronice, 200 milioane cu patologii musculoscheletală și 100 milioane cu durere cronică. Aproape 90% dintre cei chestionați suferă de durere cronică în mediu 2 ani și 1/3 nu au durerea controlată [9].

Impactul și povara globală a durerii este determinată nu doar de prevalența înaltă dar și de severitatea durerii și patologiiile comorbide cum ar fi: diabetul zaharat, artritele, depresia, astmul și altele. Se cunoaște că suferă mai frecvent femeile, vârsta medie 60-70 ani. Prevalența este invers proporțională cu statutul socio-economic și va continua să crească datorită proceselor demografice de îmbătrânire a populației. Durerea cronică provoacă tulburări psihologice și de comportament, reducerea contactelor sociale, activi-

tăților și intereselor ce duc la anxietate și depresie care la rândul lor mențin cercul vicios al durerii și scade dramatic calitatea vieții [10].

Durerea cronică este un fenomen complex și multilateral, deoarece persistă după vindecarea țesuturilor (>3 luni), răspunde insuficient la tratamentul medicamentos și este asociată cu o deteriorare semnificativă și progresivă a calității vieții pacientului, poate fi acompaniată de manifestări psihoemoționale, cerință crescută în medicație și dezadaptarea socială a persoanei. Cercetările experimentale și clinice de ultimă oră descriu modelul biopsihosocial al durerii cronice - care este o combinație de factori biologici (sistem nervos central, periferic, autonom, endocrin, predispoziție genetică), psihologici (cunoștințe, convingeri, strategii de înfruntare a durerii, suferință, comportament dureros) și factori sociali (activitățile zilnice, factori de stres din mediu, relațiile interpersonale, mediul familial, suport/izolare socială, așteptări sociale, factori culturali, aspecte medico-legale, de asigurare, experiențele de tratament anterioare, istoricul de lucru) [11].

Nu putem trata un pacient cu durere fără a lua în considerație aspectele psihologice ale persoanei și determinatele sociale ale sănătății, ce presupune o abordare complexă, integrată și multilaterală, ce pune accent pe management, nu pe eradicarea durerii. Pacientul învață să trăiască cu durerea, să dezvolte abilități de înfruntare a ei. Tratarea pacientului din

prisma modelului biopsihosocial al durerii schimbă paradigma serviciilor medicale ce trebuie prestate acestor pacienți și plasează durerea cronică în spațiul sănătății publice, aplicând asupra ei legitățile de abordare specifice [12].

În Republica Moldova nu avem o politică sau strategie de sănătate referitor la durerea cronică, nu este cunoscut impactul acestei boli asupra populației deoarece nu este înregistrată și nici monitorizată de către stat. Pacienții se adresează la diferiți specialiști la diferite nivele ale asistenței medicale.

**Scopul cercetării** – analiza aspectelor clinice și terapeutice ale managementului pacientului cu durere cronică non-canceroasă în cadrul sistemului de sănătate din Republica Moldova pentru ajustarea conduitei și tacticii de tratament.

#### Obiectivele cercetării :

1. Analiza aspectelor clinice și terapeutice ale conduitei pacienților cu durere cronică non-canceroasă în sistemul de sănătate național.

2. Elucidarea percepțiilor și așteptărilor pacientului cu durere cronică non-canceroasă în managementul durerii.

3. Elaborarea recomandărilor de îmbunătățire a managementului pacientului cu durere cronică non-canceroasă în cadrul sistemului de sănătate din Republica Moldova

#### Material și metodă:

În conformitate cu scopul și obiectivele trasate a fost proiectată și efectuată o cercetare descriptivă selectivă mixtă (calitativă și cantitativă). Studiul a fost efectuat în perioada februarie - mai 2018, în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (secțiile de cefalee, vertebro-neurologie, recuperare și neurochirurgie) și Spitalul Clinic Republican (secțiile reumatologie și artrologie). Studiul este descriptiv deoarece scopul cercetării a fost de a prezenta o imagine de ansamblu al situației pacientului cu durere cronică non-canceroasă în sistemul de sănătate a Republicii Moldova. Doar un studiu descriptiv permite „fotografierea” sistemului, elaborarea de ipoteze ce vor fi ulterior cercetate în studii aprofundate. Studiul a fost selectiv deoarece este dificil de abordat întreaga populație de pacienți cu durere cronică non-canceroasă și a fost efectuată eșantionarea aleatorie. Studiul a evaluat managementul pacientului cu durere cronică non-canceroasă din mai multe aspecte: clinic, diagnostic și tratament.

**Studiul cantitativ** – a utilizat un chestionar structurat, cu întrebări închise pentru autocompletare. Chestionarele au fost elaborate de către autori separat

pentru pacienții cu durere cronică non-canceroasă, au fost pretestate și validate anterior derulării cercetării.

**Studiul calitativ** – au fost efectuate interviuri individuale în profunzime în scop metodologic, pentru dezvoltarea și rafinarea instrumentelor care urmează a fi utilizate în cercetare: identificarea domeniilor, obținerea vocabularului natural în vederea construirii unui chestionar iar la finalul cercetării: pentru îmbogățirea sau clarificarea unor interpretări cu privire la rezultate, îndeosebi când acestea sunt contradictorii.

**Eșantionarea** a fost efectuată conform scopului cercetării, în cercetare au fost admise persoanele ce întrunesc criteriile de includere. Racolarea a fost efectuată prin contact direct.

#### Criterii de includere:

- vârsta >18 ani,
- cooperanți,
- persoane ce suferă de durere cronică (în orice parte a corpului) mai mult de 3 luni și/sau administrează medicație specifică, indiferent de patologia de bază (cu excepția cancerului).

#### Criterii de excludere:

- durere acută
- durerea atribuită cancerului
- capacități intelectuale și lingvistice insuficiente pentru completarea chestionarului
- necooperanți

**Volumul eșantionului a fost calculat conform formulei:**  $n = P(1 - P)(Z_{\alpha} / d)^2$

unde:

**d** – distanța sau toleranța (0,05)

**(1 -  $\alpha$ )** – nivelul de încredere pentru 95,0% de veridicitate  $Z_{\alpha} = 1,96$

**P** – cea mai bună estimare despre valoarea cercetată

**Calculul eșantionului de pacienți** – din studiile internaționale populaționale se cunoaște că prevalența durerii cronice non-canceroase variază de la 10% - 60%. Am luat cifra de mijloc – 30%.  $N = (1,96/0,05)^2 \times 0,3 (1-0,3) = 322 p + 32 = 355$  pacienți.

#### Etapile cercetării au inclus:

- etapa de pregătire – interviuri individuale pentru elaborarea chestionarelor, pretestarea și validarea chestionarelor;
- etapa de chestionare – anterior chestionării a fost colectate acordurile informate apoi repartizate chestionarele. Colectarea chestionarelor și verificarea corectitudinii completării;
- etapa de analiză a datelor obținute și prezentare;
- etapa confirmării rezultatelor obținute prin studiul calitativ (focus grup).



Chestionar pentru pacienții cu durere cronică non-canceroasă a inclus 21 întrebări deschise și închise, cu compliment simplu și multiplu. În debut are un preambul care explică definiția de durere cronică non-canceroasă și de ce persoana respectivă este invitată pentru cercetare. Chestionarul a fost structurat în câteva compartimente care au menirea de a elucida aspecte importante din managementul pacientului cu durere cronică non-canceroasă în sistemul de sănătate a Republicii Moldova

Analiza datelor colectate au fost efectuată cu utilizarea metodelor statistice - matematice. Metode de analiză a datelor au utilizat softul computerizat SPSS pentru Windows, ediția 23. Analiza datelor obținute din cercetarea calitativă a fost efectuată manual prin selectarea și sustragerea temelor principale din discuții cu aranjarea lor pe subteme pentru construcția unui cadru analitic.

**Rezultate și discuții:** Pacienții cu durere cronică non-canceroasă incluși în studiu au vârsta medie de 56 ani ( $55,59 \pm 10,28$ ) sunt preponderent femei (femei 75,2% vs. bărbați 24,8%), după mediul de reședință 68,2% sunt din mediul rural și 31,8% din mediul urban. Conform statutului marital: căsătoriți – 77,2%, celibatari – 4,5%, divorțați – 5,1% și văduvi – 13,2% (figura 1).

După criteriul de angajare în câmpul muncii pacienții incluși în cercetare se clasifică: angajați – 28,2%, neangajați – 9,9%, șomeri – 1,7%, incapacitate temporală de muncă – 0,6%, incapacitate permanentă de muncă – 31,3% și pensionari – 28,5%. Conform statutului de asigurat sunt asigurați 93,8% dintre chestionați și neasigurați – 6,2%.

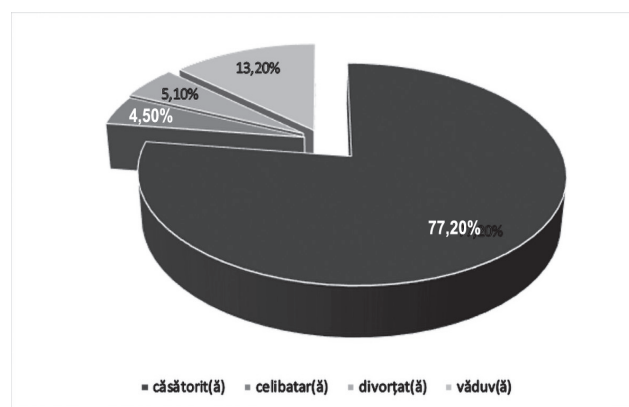


Fig. 1. Statutul marital al pacienților cu durere cronică non-canceroasă (%)

Un pacient cu durere cronică non-canceroasă din cercetarea noastră suferă de durere în mediu  $9,94 \pm 9,14$  ani (minimum 0,5 ani, maximum 50 ani).

Suferă de durere până la 15 zile/lună – 5,4%, mai mult de 15 zile/lună – 12,4%, zilnic – 61,1% și periodic – 21,1% (figura 2).

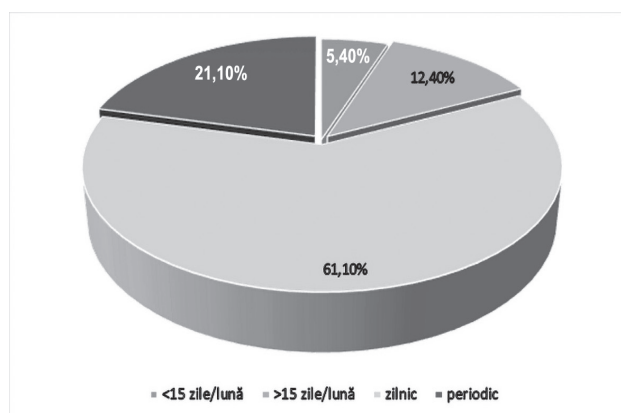


Fig. 2. Numărul de zile pe lună cu durere (%)

Deci după cum ne arată datele 73,5% dintre pacienții cu durere cronică non-canceroasă suferă de durere mai mult de 15 zile/ lună și zilnic, ceea ce ne vorbește despre calitatea joasă a vieții acestor pacienți.

Localizarea durerii este la cap – 49,6%, gât – 30,7%, spate – 73,0%, mâni – 61,4%, picioare – 68,5%, burtă – 15,8% și alte localizări – 6,8% (figura 3).

După numărul de zone cu durere respondenții se repartizează: o singură zonă dureroasă – 13,5%, două zone dureroase – 14,6%, trei zone – 20,8%, patru zone – 21,1%. cinci zone – 11,5%, șase zone – 9,3%, șapte zone – 5,6% și opt zone dureroase – 3,5%. Deci 86,5% dintre cei chestionați au două și mai multe regiuni dureroase.

După cum se vede din figura 3 cel mai frecvent afectate de durere sunt regiunea spatelui și articulațiilor (la membrele superioare și inferioare) apoi urmează capul și gâtul.

Consumă medicamente pentru calmarea durerii până la 15 zile/lună – 7,9%, mai mult de 15 zile/lună – 7,6%, zilnic – 45,6%, periodic – 34,4% și nu administrează medicamente – 4,5% dintre cei chestionați (figura 4). Dacă însumăm procentul pacienților care consumă medicamente pentru calmarea durerii mai mult de 15 zile/lună cu cei care consumă zilnic obținem 53% dintre cei chestionați care consumă în mod regulat analgezice și care prezintă abuz medicamentos.

În cadrul interviurilor în profunzime și focus grup persoanele care nu administrează medicamente au fost întrebate motivul, deoarece menționează că suferă de dureri aproape zilnice. Răspunsurile au fost diferite: „nu mă ajută de acum nici un medicament pentru calmarea durerii” (A. 56 ani), „mă tem de complicații la ficat” (S. 70 ani), „rabd durerea deoa-

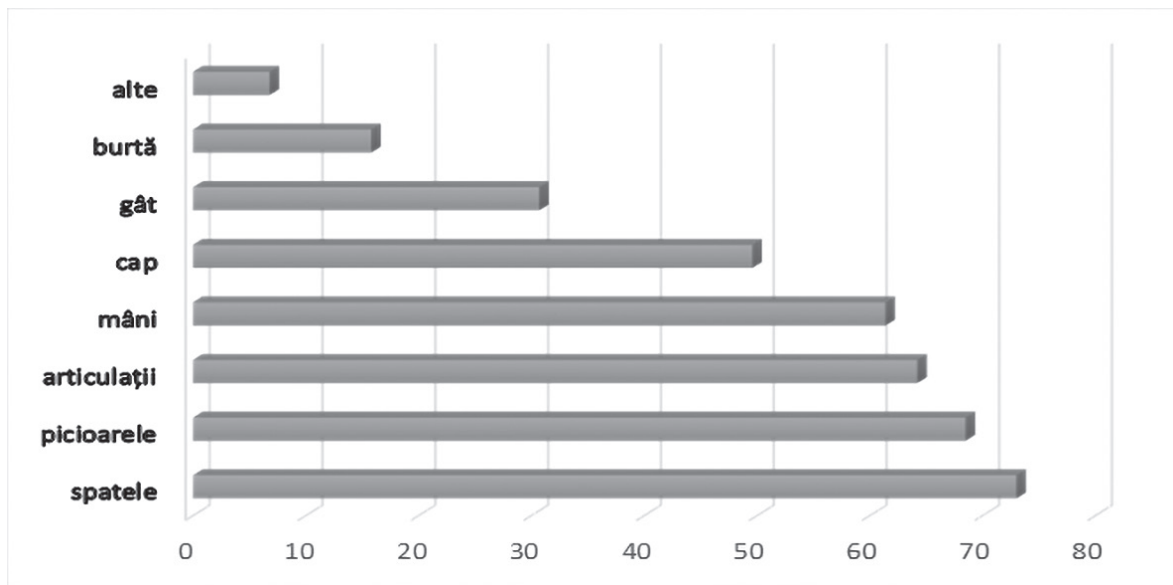


Fig. 3. Localizarea durerii (%)

rece nu administrez medicamente din motive religioase” (B., 59 ani), „încerc să fac față durerii cu metode non-medicamentoase” (P., 48 ani).

Dintre cei care consumă medicamente pentru calmarea durerii menționează că durerea se ameliorează la 31,5%, parțial se ameliorează la 58,3% și nu se ameliorează la 10,1%. Deci la 68,4% tratamentul medicamentos administrat este parțial efektiv sau neefectiv ceea ce ne vorbește despre tratament medicamentos eșuat.

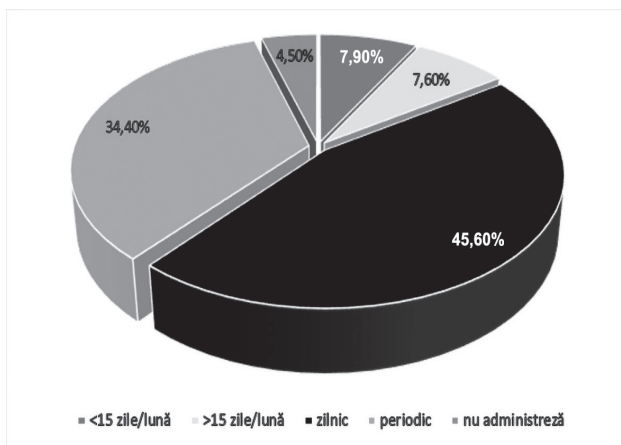


Fig. 4. Numărul de zile de consum de medicamente pentru calmarea durerii (%)

Utilizează și alte metode non-medicamentoase pentru ușurarea durerii doar 37,5% dintre respondenți, ceilalți 62,5% nu utilizează alte metode. Aceasta ne vorbește despre implicare slabă a pacientului în calmarea propriei dureri, este o metodă pasivă de confruntare a durerii când pacientul așteaptă o pastilă magică sau o rezolvare din partea medicului.

La întrebarea cum afectează durerea activitățile

zilnice respondenții au menționat că deloc nu afectează (reșesc să fac tot ce am planificat) – 6,8%, oarecum mă afectează (fac numai o parte din activități) – 56,6% și foarte mult afectează (nu pot face nimic) – 36,6%. Deci 93,2% dintre respondenți au afectată pronunțat sau moderat activitatea zilnică ceea ce constituie o dizabilitate funcțională.

Pacienții cu durere cronică non-canceroasă incluși în studiu în mediu 1 dată ( $0,95 \pm 1,65$  ori) în ultimele 12 luni a solicitat asistența medicală urgentă din motivul durerii (minim 0 ori, maxim 10 ori). A consultat medicul de familie în mediu de 6 ori ( $5,55 \pm 5,68$  ori) în ultimele 12 luni (minim 0 ori, maxim 40 ori). A consultat un medic specialist din motivul durerii în mediu 3 ori ( $2,81 \pm 2,66$  ori) în ultimele 12 luni (minim 0 ori, maxim 20 ori). A fost spitalizat din motivul durerii în mediu 1 dată ( $1,44 \pm 0,87$  ori) în ultimele 12 luni (minim 0 ori, maxim 7 ori). Pacienții cheltuie în mediu pentru tratamentul durerii 1089,92±935,36 lei/lună (minim 0 lei/lună, maxim 5000 lei/lună).

Deci pacientul cu durere cronică non-canceroasă solicită sistemul de sănătate prin consultații frecvente la medicul de familie și specialiști, solicitarea AMU și spitalizări frecvente. De asemenea pacientul este nevoit să cheltuie surse importante de bani pentru tratamentul durerii cronice chiar și dacă 98% sunt cu statut de asigurat.

Întrebați dacă sunt satisfăcuți de managementul durerii pacienții au răspuns: deloc nu sunt satisfăcut (nimic nu mă ajută, sunt în dureri permanente) – 23,1%, parțial satisfăcut (după cure de tratament durerile mai dispar) – 73,5% și foarte satisfăcut (cu tratamentul indicat nu mai simt durere) – 3,4%. Deci, 96,6% dintre respondenți sunt nesatisfăcuți sau puțin satisfăcuți de managementul durerii de care beneficiază.

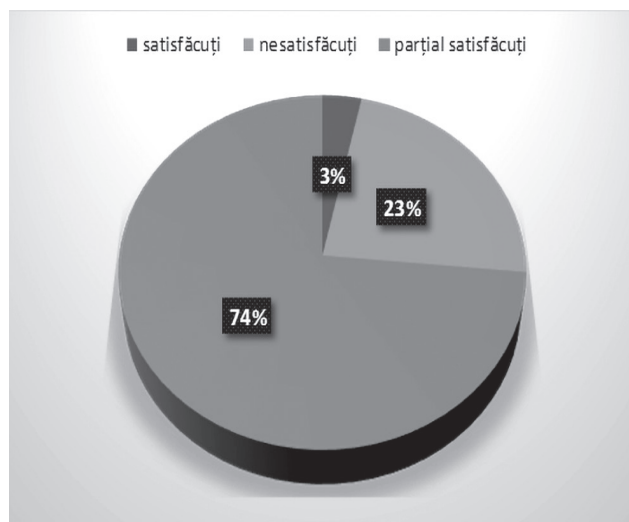


Fig. 5. Gradul de satisfacție de la managementul durerii cronice (%)

În cadrul cercetării calitative pacienții au menționat: *„după cure de tratament durerile se micșorează apoi apar din nou”* (P., 70 ani), *„nu mă ajută nimic, vin o dată la jumătate de an la blocade și pe câteva luni e mai ușor”* (F., 66 ani), *„sunt foarte nemulțumită de tratamentul pe care îl primesc, pentru medicamente trebuie să merg la Chișinău”* (H., 71 ani).

Deci, pacienții cu durere cronică non-canceroasă din cercetarea noastră sunt de vârstă medie, preponderent femei, din mediul rural, căsătorite, cu incapacitate permanentă de muncă și statut de asigurat. Suferă de durere în mediu 10 ani, câte 15 și mai mult zile pe lună, cu durerea localizată mai frecvent la spate și articulații, marea majoritate au două și mai multe zone dureroase. Consumă medicamente pentru calmarea durerii zilnic sau aproape zilnic dar eficiența tratamentului este parțială, deci prezintă abuz medicamentos și tratament eșuat. Durerea afectează activitatea zilnică determinând dizabilitate funcțională. Pacienții suprasolicită sistemul de sănătate prin consultarea frecventă a medicului de familie și a specialiștilor, solicită frecvent AMU, se spitalizează frecvent. Pacienții cheltuie bani suplimentari pentru tratamentul durerii deși au statut de asigurați. Marea majoritate dintre pacienți nu sunt mulțumiți de managementul durerii de care beneficiază în sistemul de sănătate.

Cercetarea noastră a demonstrat că pacienții cu durere cronică non-canceroasă în Republica Moldova suferă de durere în mediu 10 ani, consumă medicamente pentru calmarea durerii zilnic și au dizabilitate funcțională pronunțată. Pacienții sunt nemulțumiți de managementul durerii pe care o obțin în sistemul de sănătate a Republicii Moldova. Aceste date colaborează cu cele din studiile internaționale unde pacienții

cu durere cronică suferă de durere mai mulți ani și mulți din ei sunt în dureri permanente [2]. O cercetare recentă în Europa a demonstrat că mai mult de 1/3 de pacienți menționează că durerea lor nu este adecvat tratată iar 2/3 dintre cei cu tratament medicamentos consideră că durerea lor nu este adecvat controlată [13]. Disponibilitatea serviciilor de management al durerii sunt diferite și marea majoritate a pacienților sunt nemulțumiți de tratamentul pe care îl primesc. Marea majoritate pot fi cu succes deserviți în asistența primară [2].

În cercetarea noastră pacientul cu durere cronică non-canceroasă suprasolicită sistemul de sănătate prin consultații frecvente și spitalizări. O cercetare efectuată în Marea Britanie și-a propus să analizeze traseul pacientului cu durere cronică oro-facială deoarece acești pacienți utilizează multe resurse de sănătate comparativ cu alți pacienți. S-a presupus că aceasta se datorează faptului că traseul pacientului în sistemul de sănătate este defectuos: referire ciclică cu consultații inutile și multiple care provoacă confuzie și cresc nemulțumirea pacientului [14]. Mai multe cercetări internaționale au determinat că acești pacienți suprasolicită sistemul de sănătate prin vizite crescute la medicul de familie și la departamentele de urgență, spitalizări iar efectul negativ asupra capacității de muncă crește povara economică pe societate [15].

### Concluzii

1. Pacienții cu durere cronică non-canceroasă din cercetarea noastră sunt de vârstă medie, preponderent femei, suferă de durere în mediu 10 ani, fac abuz medicamentos, au tratament medicamentos eșuat, dizabilitate funcțională și sunt nemulțumiți de managementul durerii cronice de care beneficiază în sistemul de sănătate.

2. Pacientul cu durere cronică suprasolicită sistemul de sănătate prin consultații la medicul de familie și specialiști, utilizarea asistenței medicale urgente și spitalizări frecvente în dorința de a beneficia de serviciile pe care le necesită.

### Bibliografie

1. Goldberg DS, McGee SJ. *Pain as a global public health priority*. BMC Public Health. 2011;11:770. Epub 2011/10/08.
2. Breivik H, Eisenberg E, O'Bri T. *The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care*. BMC Public Health 2013;13:1229.
3. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. *The Epidemiology of low back pain. Best practice & research Clinical rheumatology*. 2010;24(6):769-81. Epub 2011/06/15.
4. Hoy D, March L, Brooks P, et al. *The global bur-*

den of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968-74. Epub 2014/03/26.

5. Hoy D, March L, Woolf A, et al. *The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study.* *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1309-15. Epub 2014/02/01.

6. Hoy DG, Smith E, Cross M, et al. *The global burden of musculoskeletal conditions for 2010: an overview of methods.* *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):982-9. Epub 2014/02/20.

7. Gureje O, Von Korff M, Kola L, et al. *The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys.* *Pain.* 2008;135(1-2):82-91. Epub 2007/06/16.

8. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.* *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333. Epub 2005/08/13.

9. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. *Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes.* *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420-33. Epub 2009/02/27.

10. Blyth FM, Waite LM. *Pain, cognitive function and ageing.* *Pain.* 2010;151(1):3-4. Epub 2010/07/06.

11. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. *The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions.* *Psychol Bull.* 2007;133(4):581-624. Epub 2007/06/27.

12. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. *Access to pain treatment as a human right.* *BMC Med.* 2010;8:8. Epub 2010/01/22.

13. Becker WC, Dorflinger L, Edmond SN, et al. *Barriers and facilitators to use of non-pharmacological treatments in chronic pain.* *BMC Fam Pract.* 2017;18(1):41. Epub 2017/03/23.

14. Bosner S, Hartel S, Diederich J, et al. *Diagnosing headache in primary care: a qualitative study of GPs' approaches.* *Br J Gen Pract.* 2014;64(626):e532-7. Epub 2014/09/03.

15. Langley P, Muller-Schwefe G, Nicolaou A, et al. *The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union.* *J Med Econ.* 2010;13(4):662-72. Epub 2010/11/03.

## UTILIZAREA TEHNICII DE TERAPIE CU OGLINDĂ “MIRROR THERAPY” ÎN RECUPERAREA PACIENȚILOR CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Ioana CALIGA<sup>2</sup>, Gheorghe CALIGA<sup>2</sup>, Oxana GROSU<sup>1</sup>, dr. în șt. med.,

Svetlana PLEȘCA<sup>1</sup>, dr. în șt. med., Galina CORCEA<sup>1</sup>, dr. în șt. med.,

Lilia ROTARU<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet., Stela ODOBESCU<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Ion MOLDOVANU<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med, prof. univ.

<sup>1</sup> Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

<sup>2</sup> IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie 1

Email: [nicolenco.oxana@gmail.com](mailto:nicolenco.oxana@gmail.com), tel: 079562814.

### Rezumat

**Obiectiv:** Evaluarea eficacității terapiei prin oglindă la pacienții cu deficit neurologic motor al membrului superior rezultat în urma unui accident vascular cerebral.

**Material și metodă:** Studiu pilot, prospectiv ce a inclus 20 de pacienți cu deficit motor post AVC cărora au fost aplicate terapia cu oglindă și analizate scorurile de independență funcțională și recuperare motorie înainte și după intervenție.

**Rezultate și discuții:** Vârsta medie a subiecților a fost de 59 ani, 8 (40%) au fost femei și 12 (60%) – bărbați, 10 (50%) aveau partea dreaptă afectată și 10 (50%) – partea stângă. Emisfera dominantă a fost afectată în 12 (60%) cazuri, cea non dominantă în 8 (40%) cazuri. La 90% dintre subiecți factor de risc pentru accident vascular cerebral a fost HTA, 35% - diabetul zaharat și 30% obezitatea. Durata medie de la AVC a fost de aproximativ 6 luni, complicațiile cel mai frecvente au fost durerea (30%), dereglări senzoriale (30%) și depresie (10%). Pacienții din grupul experimental (care au utilizat terapia cu oglindă) au obținut rezultate semnificativ mai înalte ( $p < 0,02$ ) pentru scorurile FIM și FMA decât cei din grupul control.

**Concluzii:** Acest studiu a demonstrat eficacitatea terapiei cu oglindă în recuperarea deficitului neurologic motor și

îmbunătățirea controlului asupra membrului superior afectat de accident vascular cerebral. Terapia cu oglindă se poate aplica pe un spectru larg de deficiențe motorii. Ușurința implementării, costul redus și acceptabilitatea o transformă într-un instrument util în tratamentul consecințelor AVC.

**Cuvinte-cheie:** terapia cu oglindă, accident vascular cerebral, plasticitate neuronală.

### **Summary. Mirror Therapy in recovering patients after stroke**

*Objective:* To evaluate the effectiveness of mirror therapy in patients with motor neurological deficits of the upper limb after stroke.

*Material and method:* prospective pilot study involving 20 post-stroke patients who received mirror therapy and was evaluated the functional independence and motor recovery scores before and after the intervention.

*Results and discussion:* The average age of the subjects was 59 years, 8 (40%) were women and 12 (60%) - men, 10 (50%) had the right side affected and 10 (50%) left. The dominant hemisphere was affected in 12 (60%) cases, the dominant one in 8 (40%) cases. In 90% of subjects the risk factor for stroke was HTA, 35% - diabetes and 30% obesity. The mean time after stroke was about 6 months, the most common complications were pain (30%), sensory disturbances (30%) and depression (10%). Patients in the experimental group (who used mirror therapy) achieved significantly higher scores ( $p < 0.02$ ) for FIM and FMA scales than those in the control group.

*Conclusions:* This study demonstrated the effectiveness of mirror therapy in recovering motor neurological deficit and improving the control of the upper limb after stroke. Mirror therapy can be applied to a wide range of motor deficiencies. Easy to implement, low cost and acceptability make it a useful tool in treating the consequences of stroke.

**Key-words:** mirror therapy, stroke, neural plasticity.

### **Резюме. Зеркальная терапия для реабилитации пациентов с инсультом**

*Цель:* Оценить эффективность терапии с использованием зеркал у пациентов с двигательным дефицитом верхней конечности после инсульта.

*Материал и метод:* Перспективное исследование с участием 20 пациентов, перенесших инсульт, которые получали зеркальную терапию и у которых анализировали показатели функциональной независимости и моторного восстановления до и после терапии.

*Результаты:* Средний возраст испытуемых составил 59 лет, 8 (40%) были женщины и 12 (60%) - мужчины, 10 (50%) имели поражение правой стороны и 10 (50%) левой. Доминирующее полушарие было затронуто в 12 (60%) случаях, не доминирующее - в 8 (40%). У 90% пациентов фактором риска инсульта была HTA, у 35% - диабет и 30% - ожирение. Инсульт был около 6 месяцев, наиболее распространенными осложнениями были боль (30%), сенсорные нарушения (30%) и депрессия (10%). Пациенты в экспериментальной группе (которые использовали зеркальную терапию) достигли значительно более высоких показателей реабилитации ( $p < 0,02$ ) чем в контрольной группе.

*Выводы.* Это исследование продемонстрировало эффективность зеркальной терапии для восстановления моторного неврологического дефицита и улучшения контроля над верхней конечностью, пораженной инсультом. Зеркальная терапия может применяться при широком спектре двигательных нарушений. Простота реализации, низкая стоимость и приемлемость делают его полезным инструментом для лечения последствий инсульта.

**Ключевые слова:** зеркальная терапия, инсульт, нейропластичность.

**Introducere:** AVC este a doua cauză de mortalitate după afecțiunile cardiace, prima cauză de mortalitate printre bolile neurologice și cea de-a treia cauză de dizabilitate [1]. Una din 6 persoane în lume suferă AVC cel puțin odată în viață. Pacienții care supraviețuiesc deseori rămân cu deficiențe motorii, senzoriale, cognitive, ceea ce le afectează activitatea profesională și viața cotidiană. Aceasta reprezintă o problemă serioasă și actuală care afectează sferele socială și economică a vieții [2].

În ultimii 40 de ani se observă o tendință de scădere a incidenței bolii în țările economic dezvoltate și o tendință de creștere în țările economic slab dezvoltate. În ultimele patru decenii incidența AVC în țările cu venituri mici și medii s-a dublat ajungând la 70%, pe când în țările cu venituri mari incidența AVC a scăzut cu 42 % [3]. În Republica Moldova, în anul 2006,

au fost înregistrate 6962 (193,7 cazuri la 100 mii locuitori) decese prin boli cerebro-vasculare (BCV) și peste 1000 pacienți cu handicap post-AVC. În anul 2014, incidența bolii a fost de 26,82 cazuri la 10000 de oameni, prevalența – 199,08 cazuri la 10000 populație [2].

Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) dintre pacienții ce au suportat AVC în primul an decedază până la 20-35% pacienți, din cei ce supraviețuiesc 50% nu se pot întoarce la locul precedent de lucru, iar până la 25% au nevoie de asistență medicală permanentă. Paralizia membrului superior este cel mai frecvent simptom apărut (85%) ceea ce le afectează activitățile zilnice și calitatea vieții. După 6 luni 30-60% din indivizi nu-și recapătă activitatea motorie, și doar 5-20% dobândesc capacitatea funcțională completă a brațului [4]. Funcția membrului

superioare este esențială pentru efectuarea detaliată a sarcinilor, prin urmare importanța terapeutică trebuie să fie accentuată în cadrul programelor de reabilitare. Rata și gradul de recuperare variază semnificativ în dependență de regiunea afectată și gradul de dizabilitate [5].

Majoritatea pacienților ce au suportat AVC experimentează recuperarea spontană a funcției membrului superior în timpul primelor 3 luni post-AVC. Este posibilă recuperarea funcției motorie și prin învățare în 6 luni după AVC [6]. Diferite tipuri de tratamente de reabilitare au fost introduse pentru îmbunătățirea funcției motorie și controlului membrelor superioare. Acestea includ: terapii standard de reabilitare, gama de mișcare (ROM), exerciții aerobice și de rezistență, antrenament orientat spre efectuarea sarcinilor, antrenament cu stimulare electrică funcțională, reabilitare asistată robotic, terapie de mișcare indusă prin constrângere [7-9]. Toate aceste metode necesită o muncă intensivă, abordare terapeut-pacient unu la unu și timp îndelungat de antrenament. Se consideră că pentru pacient este dificil să suporte asemenea tratamente intense din cauza epuizării și durerii fizice, stresului psihologic, teama de eșec, rezultând evitarea utilizării membrului afectat după antrenament [10].

O metodă relativ nouă în tratamentul deficitului motor este terapia cu oglindă. Este o metodă alternativă simplă, accesibilă și ieftină. Terapia cu oglindă prevede utilizarea unei oglinzi, plasată în plan medio-sagital, vertical, înclinată la 70 grade. Pacientul plasează mâna paretică în spatele oglinzii, iar cea sănătoasă în fața ei și privește reflexia mâinii sănătoase în oglindă (trebuie de omis contactul vizual direct cu mâna sănătoasă) în timp ce îndeplinește sarcinile dictate de terapeut. Principiul utilizării oglinzii este de a oferi un feedback vizual pentru a accesa și recruta circuite neuronale latente din regiunile creierului printr-un sistem senzorial intact. Terapia cu oglindă înlocuiește feedbackul privind mișcarea părții afectate cu un feedback virtual care creează iluzia că partea paretică se mișcă. Acest fapt permite utilizarea terapiei cu oglindă în diferite domenii: durerea fantomă, sindromul durerii regionale complexe, accidentul cerebral vascular, tulburări de coordonare, afecțiuni iatrogene a nervilor periferici. Procesul de recuperare post-AVC va fi completat cu o metodă ieftină, simplă și rapidă în încercarea de a readuce independența funcțională a pacientului cu deficit neurologic motor și de a minimiza impactul socio-economic al acestei maladii necruțătoare [11-14].

**Scopul cercetării** constă în evaluarea eficacității terapiei prin oglindă la pacienții cu deficit neurologic

motor al membrului superior rezultat în urma unui episod de accident vascular cerebral.

#### **Obiectivele cercetării:**

1. Analiza utilității terapiei cu oglindă la pacienții cu accident vascular cerebral suportat și deficit motor în baza scorului de independență funcțională.
2. Analiza eficienței terapiei cu oglindă la pacienții cu accident vascular cerebral suportat și deficit motor în baza scorului de recuperare motorie și senzorială.

**Material și metodă:** În cadrul acestui studiu pilot au fost examinați prospectiv 20 de pacienți care au suportat în antecedente un episod de AVC, rezultat cu pareză a membrului superior sau hemipareză a corpului. Studiul a fost efectuat în cadrul secției de Neurorecuperare a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău, Republica Moldova. Diagnosticul de AVC a fost stabilit de către specialistul neurolog utilizând datele de anamneză, datele clinice și cu suportul examinărilor neuroimagingice (CT, RMN). Toți subiecții au fost informați despre procedura care urma a fi aplicată și toți au fost de acord să semneze consimțământul informat.

#### **Criteriile de includere:**

- Deficit motor (pareza, hemipareză) cauzată de AVC;
- scor Mini-Mental State > 25;
- un singur episod de AVC unilateral;
- lipsa unor deficiențe vizuale grave;
- consimțământul voluntar de participare.

#### **Criteriile de excludere:**

- complicații neurologice asociate;
- defecte perceptuale severe;
- afectare a umărului din cauze ce exclud cele neurologice;
- condiție medicală necontrolată.

Pentru a fi incluși în studiu au fost evaluați 48 pacienți. Pacienții care au corespuns criteriilor de includere au fost selectați pentru examinare și participare la studiu. Nu au corespuns criteriilor de includere 24 de pacienți iar 4 pacienți au refuzat participarea.

Toți pacienții au urmat un program de reabilitare complex, adaptat pacientului, conform gravității afecțiunii, complicațiilor prezente, gradului de dizabilitate și patologiilor concomitente. Acest program multidisciplinar a inclus terapie ocupațională, kinezoterapie, masaj, acupunctură, exersare cu logoped, fizioterapie. Subiecții ambelor grupuri au urmat obligatoriu terapia ocupațională timp de 30 minute pe zi, care includea activități diverse, realizate cu mâna afectată. Această procedură are rolul de a stimula, menține în tonus și a asigura troficitate musculaturii

mâinii afectate, care ajunge a fi mai puțin utilizată de pacienți din cauza condiției prezente.

Terapia cu oglindă a fost aplicată pacienților din grupul experimental. Aceasta a fost realizată pe durata a 14 zile și a durat 20 minute per sesiune. Înainte de antrenament, subiecții au scos de pe mâini ceas, inel sau brățări (cu scopul de a obține imaginea în oglindă și cea proprioceptivă cât mai asemănătoare). Cu 30 minute înainte de sesiune pacienții nu erau incluși în alte programe de rehabilitare pentru a evita epuizarea. Procedura a inclus activități cu mâna sănătoasă: pacientul privea în oglindă și executa activitățile propuse de examinator, care urmărea corectitudinea efectuării. De asemenea, s-a verificat ca pacientul să privească doar reflexia în oglindă, contactul vizual direct fiind limitat. Exercițiile efectuate erau începute cu 10 minute de încălzire prin flexie-extensie în articulația umărului, cotului, mâinii, degetelor, pronație-supinație antebraț, abducție-aducție, circumducția articulației pumnului. Au fost efectuate câte 5 repetiții la fiecare articulație cu pauză de 30 secunde între ele. Acestea erau urmate de activități adiționale, pentru diversificarea ocupației și pentru evitarea plictisirii sau pierderea motivației pacientului. Activitățile adiționale au durat 10 minute. Repetarea activităților orientate spre sarcini încurajează recuperarea abilităților motorii și îmbunătățește capacitatea subiecților de a desfășura activități din viața de zi cu zi. Astfel se reduce frecvența mișcărilor necorespunzătoare, recurgând în mod repetat la o gamă largă de mișcări, care, la rândul lor, dezvoltă adaptabilitatea la sarcini concrete, indispensabile. Pacienții nu au prezentat careva reacții adverse în timpul sesiunii TO cum ar fi durere, confuzie, amețeală sau greață, cu excepția unuia (GE) care acuza amețeală în timpul antrenamentului în fața oglinzii, problema fiind rezolvată prin efectuarea pauzelor mai frecvente și creșterea timpului sesiunii cu 10 minute.

Înainte de aplicarea procedurii specifice grupului, subiecții au fost supuși examinării inițiale, care s-a realizat după internarea pacienților. În ziua externării a fost efectuată examinarea finală. Din examinări au făcut parte anamneza succintă și teste uzuale în neuroreabilitare: Functional Independence Measure (Măsurarea independenței funcționale) (FIM), Fugl - Meyer Assessment Scale (FMA), Forța musculară, Mini Mental State. La finalul sesiunilor pacienții au fost examinați doar cu acele teste care apreciază recuperarea motorie: FIM, FMA, Forța musculară.

Scala FIM este un instrument de măsurare a capacității fizice, fiziologice și sociale compusă din 18 itemi. Este folosită în neuroreabilitare pentru a aprecia gradul de dizabilitate a pacientului, dar și pentru a determina schimbările condiției inițiale ca răspuns

la rehabilitare sau intervenție medicală. Fiecare item se apreciază cu punctaj de la 1 la 7, în dependență de capacitatea pacientului de a executa cât mai independent și complet sarcina expusă. Cuprinde 6 subunități: Auto-îngrijire, controlul sfincterelor, transferul, mișcarea, comunicarea, integrarea socială. În cadrul studiului dat s-a folosit doar itemii din auto-îngrijire, deoarece este mai reprezentativ pentru scopul tratamentului: majorarea nivelului de independență a pacientului cu dizabilitate post-AVC. Acest compartiment calculează suma scorurilor obținute la alimentare, auto-îngrijire, baie, îmbrăcarea părții superioare și inferioare a corpului și igiena personală.

Examinarea FMA [Fugl – Meyer, 1975] este un instrument de evaluare cantitativ, care măsoară recuperarea motorie, sincronizare, sensibilitatea și funcția articulațiilor în AVC la nivelul membrului superior și inferior. Cuprinde 3 compartimente: I – membrul inferior, II – membrul superior; III – sensibilitatea. În cadrul acestui studiu s-a folosit doar compartimentul II – membrul superior. Acesta cuprinde 9 subunități care redau funcția articulației umărului, cotului, antebrațului și mâinii. FMA utilizează o scală ordinală din 3 puncte: 0 – nu îndeplinește; 1 – efectuează parțial; 2 – efectuează complet. Scorul final variază de la 0 la 66 de puncte. Această scală are o fiabilitate ridicată. Datele au fost colectate utilizând metode clinice și măsurile rezultatelor metodelor de examinare. Acestea au fost introduse în foaia de calcul Microsoft Office Excel 2013. Rezultatele au fost analizate cu programul Statistica. Au fost calculați indicii  $t$  și  $p$  pentru a determina caracteristicile de bază și demografice ale celor 2 grupuri. Analiza covariației a fost utilizată pentru a studia diferențele dintre grupuri în scorurile după intervenție. De asemenea, s-a realizat și compararea între grupe. Nivelul de semnificație a fost stabilit la  $p$  mai mic de 0,05.

**Rezultate și discuții:** Au fost comparate caracteristicile de bază între 10 pacienți din grupul experimental care au primit tratamentul timp de 14 zile și 10 pacienți din grupul de control. Nu au existat diferențe statistice semnificative de sex, vârstă, tip AVC sau partea afectată între cele 2 grupuri, deci grupele sunt omogene după aceste caracteristici și pot fi comparate.

Vârsta medie a subiecților a fost de 59 ani în ambele grupuri. Dintre ei, 8 (40%) au fost femei și 12 (60%) – bărbați, 10 (50%) aveau partea dreaptă afectată și 10 (50%) – partea stângă. Emisfera dominantă a fost afectată în 12 (60%) cazuri, cea non-dominantă în 8 (40%) cazuri. Raportul dintre tipul AVC ischemic sau hemoragic a fost de 1:1. La 90% dintre subiecți factor de risc pentru accident vascular cerebral a fost

Tabelul 1.

**Media scorurilor calculate înainte și după aplicarea terapiei cu oglindă la pacienții cu accident vascular cerebral și deficit motor.**

Parametru	Grupul experimental (Gr. I)		Grupul de control (Gr. II)	
	debut	14 zile	debut	14 zile
FIM total	29.2±3.12	29.7±2.8	32.2±3.6	33.3±2.8
FIM ( auto-îngrijire)	32.2±6.2	33.3±5.8	29.2±5.6	29.7±5.3
Scor motor extremitatea sup.( max 66 p)	46.1±14.1	53.3±11	44.7±10.7	46.6±9.6
Scor motor braț ( max 36 p)	26.8±10.8	30.3±6.3	26.3±4.7	27.4±4.6
Scor motor maina ( max 30 p)	18.7±6.7	24.1±4.1	19.6±6.4	20.8±8.7
Scor FAM (motor și senzorial) total	100	113.2	100	104.1

HTA, urmat de 40% factorul ereditar, 35% - diabetul zaharat și 30% obezitatea. Durata medie decursă de la episodul AVC a fost de aproximativ 6 luni. Dintre complicațiile persistente, cel mai frecvent s-a depistat durerea (30%) urmată de dereglări senzoriale (30%) și depresie (10%).

Înainte de intervenție, participanții au obținut, în medie, un scor de 31 din 42 la examinarea independenței (scorul FIM) și un scor de 45 din 66 la examinarea recuperării motorii (scorul FMA). Grupurile nu au avut diferențe semnificative după caracteristicile expuse. Toți participanții au confirmat că au primit ajutor medical tipic și terapie de reabilitare obișnuită înainte de intervenție.

De asemenea, au fost comparate rezultatele examinărilor inițiale și finale ale membrului superior implicat. Pacienții din grupul experimental (care au utilizat terapia cu oglindă) au obținut rezultate semnificativ mai înalte ( $p < 0,02$ ) pentru scorurile FIM și FMA decât cei din grupul control (tabelul 1).

Astfel, grupul experimental a prezentat îmbunătățiri de 4% la examinarea independenței (scorul FIM, auto-îngrijire), în comparație cu 1,7% în grupul de control, scorul FMA braț în grupul experimental – creștere cu 13,2 % iar în grupul de control – cu 4,1

%, scorul FMA mână în grupul experimental – creștere cu 11% iar în grupul de control – cu 2,5%, scorul FMA total în grupul experimental înregistrează creștere cu 16%, iar în grupul de control doar cu 4% (figura 1).

Pareza membrului superior în urma unui episod de accident vascular cerebral este o provocare majoră pentru pacienți, tutori și specialiști în terapia de reabilitare. Persoanele afectate pot pierde până la 60% din independență în efectuarea activităților zilnice. În plus, la aceștia se constată un fenomen de nefolosire învățată al extremității superioare afectate, care este reprezentat de tendința de a utiliza membrul superior neafectat în scopul îndeplinirii sarcinilor funcționale obișnuite [3].

Terapia prin oglindă, pe lângă procedurile obișnuite de reabilitate, ar putea atenua această problemă. Studiul prezent a demonstrat efectul pozitiv al TO în ceea ce privește îmbunătățirea controlului voluntar al extremității superioare paretice, în special al articulației pumnului și mâinii. Această terapie permite cunoașterea mișcărilor normale pe corpul subiectului. Astfel, se obține o amplificare a informației (calea vizuală, calea motorie, calea proprioceptivă), ceea ce face mai eficientă terapia complexă de recuperare a

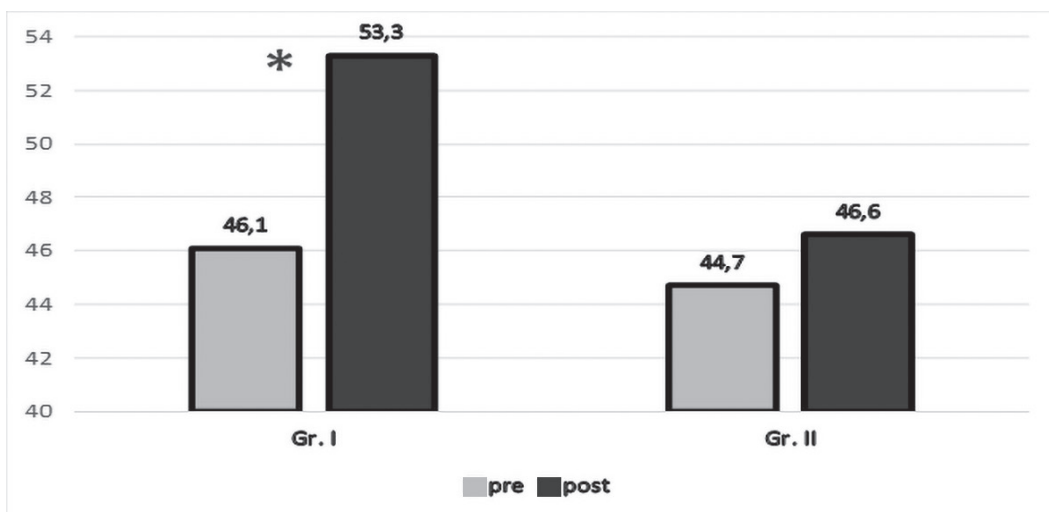


Fig. 1. Scorul motor pentru extremitatea superioară (p).



defectului neurologic motor. Studiul susține și extinde rezultatele obținute de alți cercetători interesați de utilizarea și descoperirea tuturor posibilităților acestei metode [12].

Mai multe mecanisme pot explica efectele terapiei prin oglindă asupra recuperării motorii a membrului paretic post-AVC. Unul dintre aceste mecanisme se regăsește în aria premotorie, care este zona principală a controlului motor și joacă un rol cheie în recuperarea motorie după diverse leziuni ale creierului. După cum a fost relatat anterior, terapia cu oglindă activează aria premotorie, astfel amplificând activitatea cortexului motor primar parțial distrus și îmbunătățește funcția motorie reziduală a membrului superior [5]. Alt mecanism ce ar explica aceste rezultate este stimularea vizuală a membrului superior paretic utilizând reflexia în oglindă a membrului neafectat. Această imagine reflectată a creat iluzia că membrul este normal, ceea ce a facilitat reabilitarea prin înlocuirea informației proprioceptive pierdute, pentru a ajuta reconstrucția și resincronizarea cortexului motor total și activitatea întregului corp. Neuronii oglindei implicați în TO sunt neuroni visuo-motori activi la observarea, imaginarea sau încercarea de a executa mișcări. Acest lucru reprezintă suportul teoretic al procesului de învățare al noilor tehnici prin observare [4]. Stevens și colab. (2003) a raportat că a observat îmbunătățirea activității motorii a unei extremități hemiplegetice la asocierea TO cu imaginile motorii, utilizând feedbackul vizual al unei acțiuni imaginate [15]. Alți autori au demonstrat că observarea pasivă a mișcărilor prin sistemul neuronilor oglindei, a stimulat activarea cortexului motor primar, care controla mișcărilor efectuate de pacient [14].

Alt mecanism de funcționare a TO a sugerat faptul că mișcarea simultană al ambelor membre induce stimularea suplimentară al cortexului cerebral unilateral afectat. Summers și colab. (2007) au raportat că, excitarea atât a părților normale cât și a celei hemiplegetice a fost mai eficientă în restabilirea funcției membrului superior și a forței musculare decât doar lucrul cu membrul afectat. Se consideră că excitarea simultană a ambelor părți ar menține sub control suprimarea excesivă a transmisiei, datorită echilibrului de impulsuri proprioceptive provenite de la membrele hemiplegetice și normale [16]. Astfel, TO cu implicarea ambelor membre este mai eficientă decât terapia obișnuită care lucrează doar cu membrul afectat. Imaginația creierului privind performanța motorie ar putea fi de asemenea implicată în îmbunătățirea funcției membrului afectat. Această informație provine de la observarea mișcării mâinii sănătoase în oglindă. Studiile anterioare au arătat că programele de reabilitare care se bazează pe imaginația motorie

a sarcinilor pot îmbunătăți calitatea efectuării actului motor, viteza și cinematica acestuia la pacienți cu afecțiuni neurologice [7]. Conform teoriei lui James imaginația actului motor este un fel de efect la distanță, ceea ce înseamnă că atunci când cineva se gândește la o acțiune, imaginea senzațiilor apărute, la fel ca propriocepția, înlocuiește ideea de efectuare a acestei acțiuni. În această ipoteză, efectul TO asupra funcției motorii este susținut și de teoria lui Prinz care explică faptul că stimulul și răspunsul într-un sistem cognitiv sunt parte al aceluiași eveniment. Ulterior, atât stimulul, cât și răspunsul sunt codificate într-un model măsurabil și proporțional definit ca concept de acțiune. În ceea ce privește conceptul de acțiune, ori de câte ori este activat codul de stimulare, codul de răspuns adecvat este, de asemenea, activat automat [17]. Astfel, se pare că imaginea mișcării părții afectate care apare în creier în timpul efectuării TO poate oferi o interacțiune adecvată între stimul și răspuns. De aici reiese că îndeplinirea repetitivă a sarcinilor în timpul TO ar putea îmbunătăți performanța motorie a pacienților afectați de AVC [18].

În cazul de față, aceste ipoteze sunt susținute de 2 mecanisme neuronale expuse în studiul de față: observarea acțiunii activează cortexul motor, indispensabil în efectuarea actului motor și prin imitația unui nou model de acțiune, sistemul de neuroni oglindei este activat, deoarece observarea acțiunii începe până la executarea acesteia. Acest lucru oferă dovezi fiziologice mecanismului sistemului de neuroni oglindei [19, 20].

Rezultatele finale au arătat că TO aplicată membrului superior afectat de AVC ar putea îmbunătăți activitățile cotidiene ale pacienților. Această constatare este susținută și de dovezile anterioare care arată că membrele superioare joacă un rol important în realizarea activităților de viață zilnică. S-au raportat rezultate semnificative ale terapiei cum ar fi: Lee și colab. (2012) au arătat că procentul de îmbunătățire a capacităților de auto-îngrijire a pacienților cu AVC a constituit 21%; Radajewksa și colab. (2013) a declarat că există o îmbunătățire considerabilă a scorurilor de auto-îngrijire, măsurate prin programe de evaluare a vieții zilnice în grupul de intervenție în urma TO, Yavuzer și colab. (2008) a raportat o îmbunătățire evidentă în capacitatea de auto-îngrijire în grupul de intervenție în comparație cu grupul de control după terapia prin oglindă și această îmbunătățire a rămas stabilă după o urmărire de 6 luni; pe când în alte situații acest efect pozitiv nu a fost sesizat: Wu și colab. (2013) au raportat că terapia cu oglindă nu a avut niciun efect asupra activităților de viață zilnică, nici imediat după intervenție, nici în cadrul examenului de urmărire de 6 luni; Dohle și colab. (2009) a raportat,

de asemenea, că abilitatea de a face activități de viață zilnică nu a fost diferită între grupul lor de intervenție și grupul de control după terapia prin oglindă. Această diferență ar putea fi justificată prin utilizarea diferitelor instrumente de evaluare din studii [14].

**Concluzii:** Acest studiu a demonstrat eficacitatea terapiei cu oglinzi în recuperarea deficitului neurologic motor și îmbunătățirea controlului asupra membrului superior afectat de accident vascular cerebral. Terapia cu oglindă se poate aplica pe un spectru larg de deficiențe motorii inclusiv pentru cele cauzate de accidentul vascular cerebral. Ușurința implementării, costul redus și acceptabilitatea o transformă într-un instrument util în tratamentul consecințelor AVC.

### Bibliografie

1. Feigin V. L., Nguyen G., Cercy K., Johnson C. O., Alam T., et al. *Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016*. The New England journal of medicine. 2018;379(25):2429-37.
2. Aparicio H. J., Himali J. J., Satizabal C. L., Pase M. P., Romero J. R., Kase C. S., et al. *Temporal Trends in Ischemic Stroke Incidence in Younger Adults in the Framingham Study*. Stroke. 2019;50(6):1558-60.
3. Bejot Y., Bailly H., Graber M., Garnier L., Laville A., Dubourget L., et al. *Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry*. Neuroepidemiology. 2019;52(1-2):78-85.
4. Dabrowski J., Czajka A., Zielinska-Turek J., Jaroszynski J., Furtak-Niczyporuk M., Mela A., et al. *Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke*. Neural Plast. 2019;2019:9708905.
5. Barrett A. M., Boukrina O., Saleh S. *Ventral attention and motor network connectivity is relevant to functional impairment in spatial neglect after right brain stroke*. Brain Cogn. 2019;129:16-24.
6. Scrutinio D., Guida P., Lanzillo B., Ferretti C., Loverre A., Montrone N., et al. *Rehabilitation Outcomes of Patients With Severe Disability Poststroke*. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2019;100(3):520-9 e3.
7. Lee K. H. *Effects of a virtual reality-based exercise program on functional recovery in stroke patients: part I*. J Phys Ther Sci. 2015;27(6):1637-40.
8. Lee C. W., Kim S. G., Yong M. S. *Effects of hip-therapy on recovery of gait and balance ability in patients with stroke*. J Phys Ther Sci. 2014;26(2):309-11.
9. Lee J. S., Lee H. G. *Effects of sling exercise therapy on trunk muscle activation and balance in chronic hemiplegic patients*. J Phys Ther Sci. 2014;26(5):655-9.
10. Huang Q., Wu W., Chen X., Wu B., Wu L., Huang X., et al. *Evaluating the effect and mechanism of upper limb motor function recovery induced by immersive virtual-reality-based rehabilitation for subacute stroke subjects: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials. 2019;20(1):104.
11. Bai Z., Zhang J., Zhang Z., Shu T., Niu W. *Comparison Between Movement-Based and Task-Based Mirror Therapies on Improving Upper Limb Functions in Patients With Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial*. Front Neurol. 2019;10:288.
12. Thieme H., Morkisch N., Mehrholz J., Pohl M., Behrens J., Borgetto B., et al. *Mirror Therapy for Improving Motor Function After Stroke*. Stroke. 2019;50(2):e26-e7.
13. Antoniotti P., Veronelli L., Caronni A., Monti A., Aristidou E., Montesano M., et al. *No evidence of effectiveness of mirror therapy early after stroke: an assessor-blinded randomized controlled trial*. Clin Rehabil. 2019;33(5):885-93.
14. Cantero-Tellez R., Naughton N., Algar L., Valdes K. *Outcome measurement of hand function following mirror therapy for stroke rehabilitation: A systematic review*. J Hand Ther. 2019;32(2):277-91 e1.
15. Stevens J. A., Stoykov M. E. *Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis*. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2003;84(7):1090-2.
16. Garry M. I., Loftus A., Summers J. J. *Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability*. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale. 2005;163(1):118-22.
17. Buccino G. *Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369(1644):20130185.
18. Buccino G., Solodkin A., Small S. L. *Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation*. Cogn Behav Neurol. 2006;19(1):55-63.
19. Small S. L., Buccino G., Solodkin A. *The mirror neuron system and treatment of stroke*. Dev Psychobiol. 2012;54(3):293-310.
20. Franceschini M., Agosti M., Cantagallo A., Sale P., Mancuso M., Buccino G. *Mirror neurons: action observation treatment as a tool in stroke rehabilitation*. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2010;46(4):517-23.

## CAZURI CLINICE

## TRACHEOBRONCHOMALACIA PRIMARĂ LA COPII

Svetlana ȘCIUCA<sup>1,2</sup>, dr. hab. în med., profesor universitar,  
Pînzari LUDMILA<sup>2</sup>, Victor RAȘCOV<sup>2</sup>,  
Rodica SELEVESTRU<sup>1</sup>, dr. în med., Aliona COTOMAN<sup>1,2</sup>,  
Eugenia CRIVCEANSCHI<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

*e-mail: Svetlana.sciuca@usmf.md*

**Rezumat.** Traheobronhomalacia (TBM) este o afecțiune caracterizată prin imaturitatea sau afectarea structurilor cartilajinoase ale traheei și bronhiilor. Există două forme ale acestei afecțiuni: primară (congenitală, rezultată cauzelor genetice) și secundară (dobândită - dezvoltată în principal după diferite accidente habituale sau după o inflamație cronică) [5].

Conform literaturii de specialitate traheobronhomalacia este raportată în 15% cazuri la copiii sugari și în 30% cazuri la copiii mici pînă la trei ani, care au fost examinați prin bronhoscopie pentru evaluarea sindromului de detresă respiratorie [1, 5].

Perspectiva pe termen lung la copiii cu traheobronhomalacia variază în funcție de cauza producerii, de severitatea afectării structurilor cartilajinoase ale traheei și bronhiilor, de afecțiunile asociate și altele. TBM poate provoca probleme de respirație semnificative și risc pentru deces precoce. Opțiunile de tratament au progresat semnificativ în ultimele decenii, ducând la îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții, dar el rămân a fi accesibile în centre specializate [2, 3, 8].

În continuare este prezentat cazul clinic al unui copil cu traheobronhomalacie severă, diagnosticat precoce dar cu rezerve în realizarea unui tratament chirurgical.

**Cuvinte-cheie:** traheobronhomalacia primară, copii.

**Summary. Primary tracheobronchomalacia in children (presentation of clinical case).**

Traheobronchomalacia (TBM) is a condition characterized by immaturity or impairment of the cartilaginous structures of the trachea and bronchi. There are two forms of TBM: primary (congenital, due to genetic causes) and secondary (acquired-developed mainly after accidents or chronic inflammation) [5].

Although, the exact incidence of TBM is not known, up to 15% in infant and 30% in children (<3 years) has reported in examination by bronchoscopy to evaluated respiratory distress syndrome [1,5]. The long-term prognosis in children with TBM varies depending on the cause of disease and severity of cartilage structures distraction in the trachea and bronchi and other disease. TBM can cause significant breathing problems and risk of early death. Treatment option have progressed significantly over the last decades, leading to improve prognosis and quality of live, but is acceptable in specialized centers [2, 3, 8]. The following cause of a child with severe TBM, was diagnosed in early stage, with delay in surgical treatment.

**Key-words:** primary tracheobronchomalacia, children.

**Резюме. Первичная трахеобронхомалация у детей (презентация клинического случая).**

Трахеобронхомалация (ТБМ) представляет собой состояние, характеризующееся незрелостью или повреждением хрящевых структур трахеи и бронхов. Существует две формы этого заболевания: первичное (врожденное, в результате генетических дефектов) и вторичное (приобретенное - развившееся в основном после хронического воспаления) [5].

Хотя точная частота возникновения ТБМ не известна в литературе есть данные ТБМ до 15% у детей грудного возраста и до 30% у детей младшего возраста ( $\leq 3$  лет) которым сделали бронхоскопию для оценки респираторного дистресс-синдрома [1, 5].

Долгосрочная перспектива у детей с трахеобронхомалацией варьирует в зависимости от причины их возникновения, степени тяжести повреждения хрящевых структур трахеи и бронхов, и других заболеваний. ТБМ может вызвать серьезные легочные осложнения до риска ранней смерти. Возможности лечения значительно расширились в последние десятилетия, что привело к улучшению прогноза и качества жизни, но оно остается доступным в специализированных центрах [2, 3, 8].

Нижеприведенный клинический случай ребенка с тяжелой трахеобронхомалацией диагностирован рано но с недоступностью хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** первичная трахеобронхомалация, дети.

## Introducere

Traheobronhomalacia (TBM) este o afecțiune caracterizată prin afectarea cartilajului adiacent traheei și bronhiilor. Aceste situații determină colabarea sau îngustarea căilor respiratorii [5]. Există două forme ale traheobronhomalaciei: primară și secundară. TBM primară este soldată cu imaturitatea structurilor cartilajinoase ale traheei și bronhiilor după o influență congenitală sau rezultată defectelor genetice (mucopolizaharidoze, sindromul *Ehlers-Danlos*, anomalii cromozomiale). TBM primară poate fi de cauză idiopatică sau asociată cu prematuritatea și cu anumite defecte la naștere (cum ar fi fistula traheoesofagiană) [1, 3, 8]. O proporție mică de adulți cu TBM au forma primară, dar nu sunt diagnosticați până la vârsta adultă [1, 3, 9].

TBM secundară sau dobândită este dezvoltată când cartilajul normal în căile respiratorii degenerază în urma intubației anterioare, infecției sau inflamației cronice, traumatismelor, accidentelor cu corpi străini în arborele traheobronșic, compresiei extrinseci ale căilor respiratorii [4].

Conform literaturii de specialitate traheobronhomalacia a fost raportată în 15% cazuri la copiii sugari și în 30% cazuri la copiii mici ( $\leq 3$  ani) care au fost examinați prin bronhoscopie pentru evaluarea sindromului de detresă respiratorie [1, 5].

Traheobronhomalacia primară severă, de obicei, este progresivă cu înrăutățirea stării generale a copilului în timp sau poate fi chiar fatală la sugari și copii cu sindroame congenitale subiacente, tulburări de țesut conjunctiv și anomalii vasculare mediastinale. Formele moderate și ușoare ale TBM, pot fi mai târziu diagnosticate și evoluează în frecvente infecții respiratorii inferioare cu complicații grave din cauza drenajului bronșic defectuos [5, 6, 9].

În funcție de severitate, opțiunile de tratament pot include presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP), *stenting*, corecție chirurgicală cu traheobronhoplastie și traheostomie. Tratamentul chirurgical este necesar în afectarea gravă a căilor respiratorii [2, 3, 8].

## Prezentare de caz clinic.

**Istoricul bolii:** Copil de gen feminin, născut pe 05.05.2019. De la naștere dependent de  $O_2$  cu realizarea a mai multor stări de apnee cu cianoză pînă la stop respirator. Transferat pe linia AVIASAN la a 16-a zi după naștere la IMSP IMC secția prematuri. La transfer starea foarte gravă, respirația de sine stătătoare prezentă dar neefectivă (prezintă bradipnee cu scăderea  $SpO_2$  sub 80%). Copilul  $O_2$  dependent la suport ventilator invaziv VAP cu parametrii  $FiO_2$

= 25-30%, PEEP = 5 cm/ $H_2O$ , PIP = 22 cm/ $H_2O$ , TI = 0,4 s.

**Istoricul vieții:** Copil de la sarcina VI – cu evoluție nefavorabilă și cu condiții de trai nesatisfăcătoare: (sarcina I (2005) – băiat sănătos; sarcina II (2010) – avort spontan la o lună (efort fizic?); sarcina III (2010) – băiat operat cu hernie inghinală; sarcina IV (2012) – băiat sănătos; sarcina V (2012) – băiat sănătos). Contact cu substanțe chimice în trimestrul III al sarcinii. Pe parcursul sarcinii mama nu a primit acid folic. A avut dureri în regiunea lombară pe parcursul trimestrului II-III al sarcinii.

Nașterea cu masa mică – 2850 gr., la termenul de 38 săptămâni, cu talia 52 cm, perimetrul cranian – 34 cm, perimetrul toracic – 32 cm. Apele fetale meconiale dense. Scor Apgar – 7/8 puncte. Cu hipotonus muscular. Copilul vaccinat HBV1.

**Examenul obiectiv:** FR=40r/min, FCC - 156 b/min, TA - 95/53 mmHg,  $SpO_2$ -95% la suport respirator asistat VAP ( $FiO_2$ =30%, PEEP = 5 cm/ $H_2O$ ). Greutatea = 3386 gr (la o lună), perimetrul abdominal = 31cm, Starea generală a copilului foarte gravă. Copilul manifesta desaturări până la 60% la respirație liberă. Tegumentele cu microeruptions punctiforme pe torace. Copil sedat. Tonusul muscular - hipotonus, craniul – normocefalic, fontanela anterioară 2x2 cm normotensivă, dehiscente 0,2 mm, fontanela posterioară -0,5x0,5 cm. Auscultativ în pulmoni respirația se propagă bilateral, raluri crepitante unice, expir prelungit. Periodic din sonda endotraheală se aspiră mucusități alb-gălbui în cantități moderate. Zgomotele cardiace ritmice clare. Abdomenul moale, permisibil la palpare. Copilul se alimentează în volum deplin prin gavaj, tolerează. Scaun prezent, urinare liberă, Diureza= 5,0 ml/kg/h.

**Analiza generală a sângelui:** hemoglobina 173 g/l, eritrocite -  $5,3 \times 10^{12}/l$ , leucocite -  $15 \times 10^9/l$ , ne-segmentate - 7%; segmentate - 44%, eozinofile - 1%, limfocite - 46%, monocite - 2%, trombocite –  $334 \times 10^9/l$ , Timpul de coagulare 2,4-3/min.

**EAB** - pH – 7,46;  $pCO_2$  – 25,6 mmHg;  $pO_2$  – 69,9 mmHg; Na, K, glucoza – norma, Lact – 2, 8 mmol/l (↑),  $HCO_3$  – 21,7 mmol/l, BEb – 5,2 mmol/l (↑) CK, LDH în limitele normale.

**Bacteriologia** 30.05.19 - *Staphylococcus aureus* - Titrul +++: amicacina-intermediar; cefoperazon-rezistent; cefotaxim-rezistent; ceftazidim-rezistent; ceftriaxon-rezistent; ciprofloxacina-intermediar; gentamicin-sensibil; imipinem-sensibil;

**BNGN** - Titrul +++: amicacina-intermediar; cefoperazon-rezistent; cefotaxim-rezistent; ceftazi-

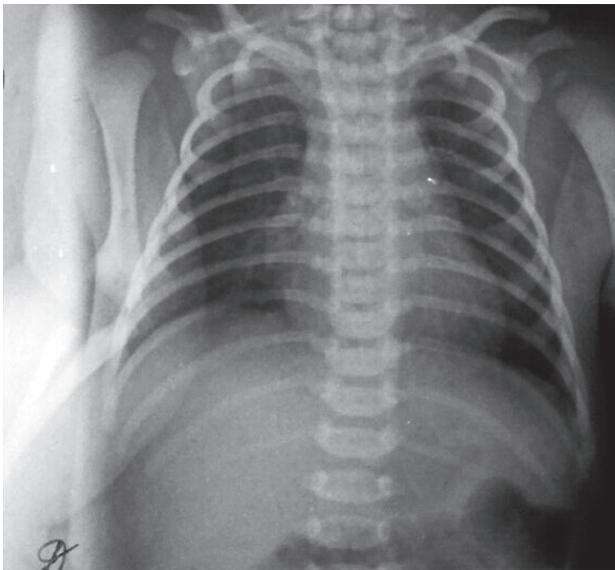


Fig. 1 Radiografia cutiei toracici (06.05.19) – la 1 zi

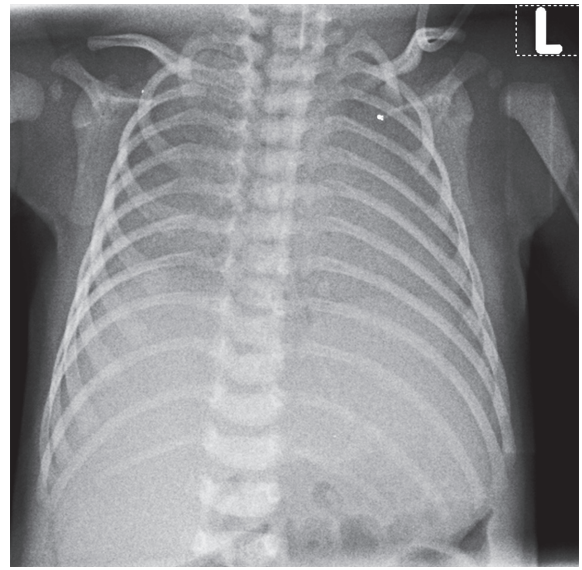


Fig. 2. R-graf (30.05.19) – la 25 zile

dim-rezistent; ceftriaxon-rezistent; ciprofloxacina-rezistent; imipinem-intermediar;

**Bacteriologia** 06.06.19 – două culturi *Pseudomonas aeruginosa* - Titrul 1 ++++: amicacina-intermediar; ceftazidim-rezistent; ciprofloxacina-rezistent; gentamicin-rezistent; imipinem-sensibil;

Titrul 2 +++: amicacina-intermediar; cefoperazon-rezistent; ceftazidim-rezistent; gentamicin-rezistent; imipinem-sensibil; meropenem-sensibil; colistin-sensibil

**Bacteriologia secrețiilor endotraheale** 14.06.19 - *Enterobacter cloacae* - Titre ++++: amicacina-rezistent; ceftazidim-rezistent; ceftriaxon-rezistent; colistin-sensibil; gentamicin-rezistent, imipinem-rezistent; meropenem-rezistent

**Radiografia cutiei toracici** (la 1 zi) Fig.1– opacifieri pneumonice nu se vizualizează.

**Radiografia cutiei toracici** (la 25 zile) Fig.2 – volum pulmonar micșorat bilateral. Desen pulmonar intensificat perihilar. Transparența țesutului pulmonar este scăzută bilateral. Conturul mediastinului și diafragma este șters. Sinusurile pleurale sunt libere. În concluzie: Sindrom edemic.

**Tomografia computerizată a toracelui** 11.06.19, Fig.3 Date CT sugestive pentru prezența ariei focalizate de hiperdensitate patologică intraluminală la nivelul bifurcației traheei cu trecere în bronhie principală dreapta (posibil corp străin?). Atelectazia a S4 pe dreapta. Atelectazia totală a lobului inferior pe dreapta.

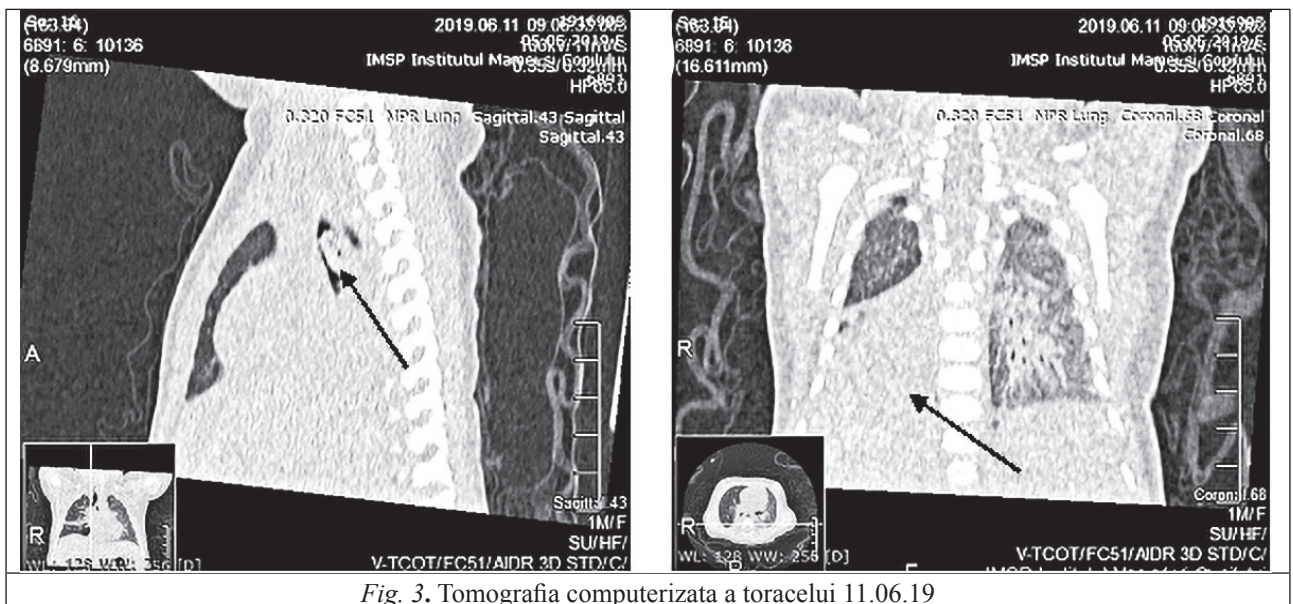


Fig. 3. Tomografia computerizată a toracelui 11.06.19

**Fibrobronhoscopia** 12.06.19 - Coardele vocale sunt permeabile, libere. Traheea este permeabilă. Carina este deformată din partea bronhiei drepte cu prelungire pe peretele medial drept. În lumenul distal al traheei și bronhiei drepte peretele lateral prolabează în lumen acoperind practic tot lumenul bronhiei drepte. Dislocația bronhiilor de gradul II și III este fără modificări. În lumenul bronhiilor este mult secret albicios-purulent. Concluzie: Traheobronhomalacie. Endobronșită catarrhal-purulentă gr. II.

TBM este considerată ușoară dacă traheea se restrânge la 50% din dimensiunea sa inițială în timp ce persoana afectată respiră, moderată dacă se îngustează până la 25% și severă dacă pereții traheei se ating reciproc [3].

**Diagnosticul clinic:** Malformație congenitală pulmonară. Traheomalacie. Bronhomalacie pe dreapta, evoluție severă. Infecție pulmonară cu floră mixtă (*Pseudomonas aeruginosa* două tulpini polirezistente; *Staphylococcus aureus*; *Enterobacter cloacae*). Pneumonie segmentară S4 pe dreapta. Insuficiență respiratorie acută gr. III.

#### Discuții:

Actualmente au apărut opțiuni de tratamente chirurgicale. Ele sunt necesare în persistența simptomatologiei respiratorii, în afectarea calității vieții și/sau dacă există o colabare semnificativă a căilor respiratorii [1].

Monitorizarea inițială a simptomelor poate depinde dacă această afecțiune poate fi gestionată. În unele cazuri, eliminarea infecțiilor îmbunătățește evoluția traheobronhomalaciei [2].

Opțiunile de tratament [1, 2, 8] pentru copilul cu TBM, în funcție de severitatea afecțiunii sunt stenturile de silicon pe termen lung. În funcție de rezultatele unui proces de *stenting* pe termen scurt se va pune în discuție traheobronhoplastia. Rezecția și reconstrucția de trahee și bronhie poate fi recomandată pacienților cu TBM în focare limitate. Cu toate acestea tratamentul respectiv la pacienții pediatrici este mai rezervat din considerente de vârstă.

Tratamentul pentru pacientul cu traheobronhomalacie până la cel chirurgical, care să poate interfera cu activitățile zilnice ar fi presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) și traheostomia (utilizată ca ultimă soluție, dar care uneori poate agrava evoluția traheobronhomalaciei) [2, 8].

Dar în cazul copilului prezentat infecțiile respiratorii inferioare cu complicații grave din cauza drenajului bronșic defectuos și episoadele de obstrucție a căilor respiratorii sunt rezerve semnificative pentru implementarea acestor tratamente.

Prognosticul este favorabil la copiii cu TBM pri-

mară care nu au probleme asociate. Majoritatea cazurilor care se dezvoltă în perioada fragedă se rezolvă singure atunci când cartilajul traheei se rigidizează în mod natural [1, 2, 8].

Prognosticul nefavorabil în cazul acestui copil depinde în mare măsură de gravitatea severă a afecțiunii și de riscul instalării insuficienței respiratorii acute și a simptomelor asociate infecțioase care reduc semnificativ calitatea vieții.

#### Concluzii:

1. Un rol indispensabil îl are stabilirea diagnosticului de TBM precoce.

2. Copilul necesită monitorizare cu înregistrarea parametrilor: FR; SaO<sub>2</sub>, t°C; FCC; TA și dezobstruarea permanentă pentru a identifica orice progresie cu evoluție nefavorabilă.

3. În mod ideal, copilul cu TBM ar trebui să fie monitorizat de o echipă multidisciplinară: pneumologi intervenționali, radiologi, chirurghi toracaliști, infecționiști, geneticieni, ORL, neurologi.

4. Potențialul de complicații grave posibile până la deces, subliniază importanța elaborării unor tactici de tratament adecvate în cazul copilului prezentat.

#### Bibliografie

1. Carden KA, et al. *Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review*. Chest 2005;127(3):984–1005
2. Choo EM, et al. *Tracheomalacia/Tracheobronchomalacia and hyperdynamic airway collapse*. Immunol Allergy Clin North Am. February 2013; 33(1):23-34
3. Ernst A, et al. *Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in adults*. In: Basow, DS. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2015; <https://www.uptodate.com/contents/tracheomalacia...>
4. Fraser RS, et al. *Upper airway obstruction*. In: Fraser RS, Colman N, Muller NL, Pare PD, eds. Synopsis of diseases of the chest. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2005; 631–634
5. Lee, EY; Boiselle. *Tracheobronchomalacia la sugari și copii: evaluare CT multidetector*. 2009. Radiologie . 252 (1): 7–22
6. Oermann Christopher M, *Congenital anomalies of the intrathoracic airways and tracheoesophageal fistula*. UpToDate. 2015; <https://www.uptodate.com/contents/congenital...>
7. Parikh M, et al. *Current concepts in severe adult tracheobronchomalacia: evaluation and treatment*. J Thorac Dis. January, 2017; 9(1):E57-E66
8. Ridge CA, et al. *Tracheobronchomalacia: current concepts and controversies*. Journal of Thoracic Imaging. 2011; 26:278-289
9. Schwartz Daniel S, *Tracheomalacia*. Medscape Reference. 2014; <http://emedicine.medscape.com/article/426003>

## MONTAREA STENTULUI DE SILICON ÎN STENOZA CICATRICEALĂ A TRAHEEI (PREZENTAREA PRIMULUI CAZ)

Petru GURĂU, dr. în șt. med.

IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Mosneaga”, Chisinau, R. Moldova

### Rezumat:

Leziunile iatrogene ale traheii rămân în continuare o problemă clinică serioasă. Se prezintă primul caz în R. Moldova de montare a stentului de silicon în stenoza cicatricială complexă a traheei la pacient cu stenoză postraheostomie a traheei cervicale. Montarea stentului de silicon poate fi considerată ca fiind opțiune terapeutică miniinvazivă de alternative la pacienți cu stenoze cicatriciale complexe ale traheei în lipsa traheomalaciei, în special, la pacienți cu risc chirurgical sporit.

**Cuvinte-cheie:** stent silicon, stenoza traheală

### Summary: Silicone stent placement in cicatricial stenosis of the trachea (first case presentation)

Iatrogenic tracheal lesions remain continuously a serious clinical problem. The first case in R. Moldova of endoscopic placement of silicone stent for cicatricial complex tracheal stenosis in a patient with posttracheostomy stenosis of cervical trachea. Silicone stent placement can be considered as a minimally invasive alternative option for patients with complex cicatricial tracheal stenosis, provided the tracheomalacia is absent, especially for patients with increased surgical risk.

**Key-words:** silicone stent, tracheal stenosis

### Резюме: Установка силиконового стента при рубцовом стенозе трахеи (презентация первого случая)

Ятрогенные повреждения трахеи остаются серьезной клинической проблемой. Представлен первый в Республике Молдова случай установки силиконового стента при сложном рубцовом стенозе трахеи у пациента с посттрахеостомическим стенозом шейного отдела трахеи. Установка силиконового стента можно рассматривать как альтернативную миниинвазивную терапевтическую стратегию для пациентов со сложными рубцовыми стенозами трахеи при отсутствии трахеомалации, особенно у пациентов с повышенным хирургическим риском.

**Ключевые слова:** силиконовый стент, трахеальный стеноз

### Introducere:

Leziunile iatrogene ale traheii rămân în continuare o problemă clinică serioasă. Rezeecția traheală nu oferă vindecare absolută și nu este aplicabilă tuturor pacienți, având contraindicații și limite. Prezentăm prima experiență în R. Moldova de montare a stentului de silicon pentru stenoza cicatricială a traheei.

**Material și metodă:** Pacient, bărbat, 58 ani, s-a

adresat, acuzând dispnee inspiratorie de repaus și tuse cu expectorație mucoasă. 2 luni în urmă pacientul a suportat laparotomie pentru ulcer duodenal hemoragic. Evoluția bolii a necesitat efectuarea traheostomiei în perioada postoperatorie în departamentul ATI. La fibrobronhoscopie (FBS) s-a depistat stenoza cicatricială circumferențiară complexă a traheei cervicale



Fig.1: Imaginea endoscopică reflectă prezența stenozei cicatriciale complexe în traheea cervicală.

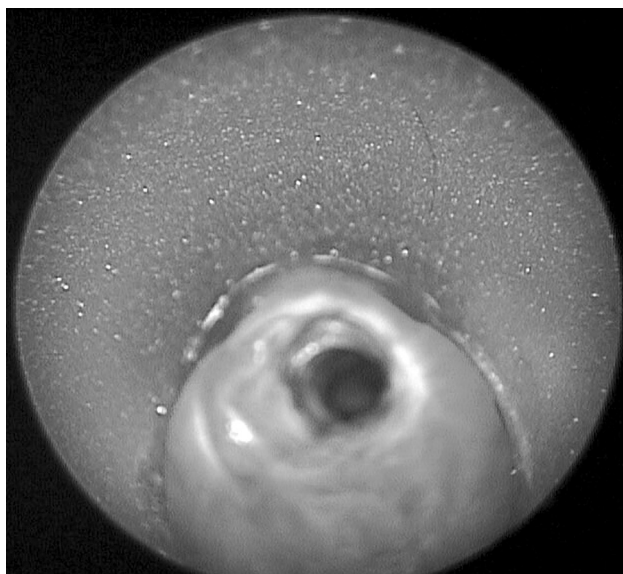


Fig.2: Momentul dilatării traheale pe bronhoscop rigid.

începând cu primul inel traheal pe parcurs de 2,5 cm, lumenul fiind îngustat până la 0,7 cm.

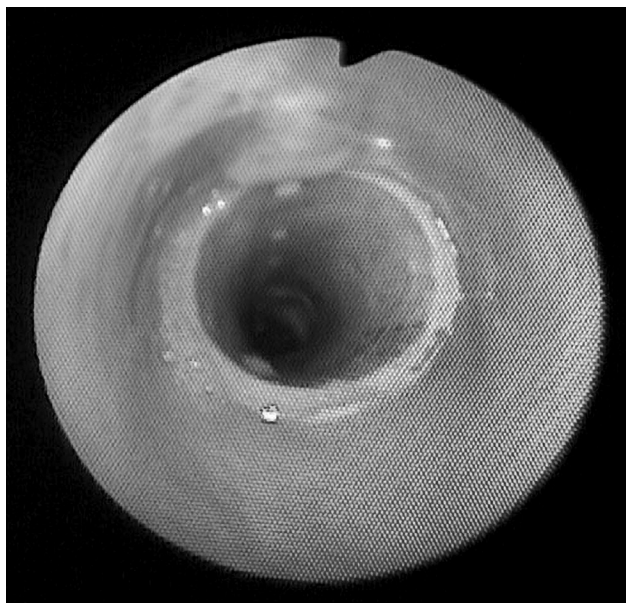


Fig.3: Imaginea endoscopică imediat după montarea stentului în trahee.



Fig.4: Imaginea radiologică reflectă prezența stentului cu 4 marce radioopace în traheea cervicală.

Pe 9.03.17 sub anestezie generală în condiții de ventilare în jet la frecvența înaltă (VJFI) s-a efectuat bronhoscopia rigidă. După dilatare graduală a stenozei traheale pe bronhoscop rigid și prelucrarea zonei afectate cu Sol. Mitomycini C (0,5 mg/ml) în porțiunea stenozată a traheei s-a plasat stentul de silicon tip Dumon TD (14x40mm).

**Rezultate:** Peste 2 ani s-a efectuat extragerea stentului din trahee. Peste 3 luni după extragerea stentului pacientul plangeri nu prezintă, respirația este

liberă. La FBS: lumenul traheal este liber permeabil, fără date pentru stenoză sau proliferari granuloase.



Fig.5: Imaginea endoscopică la 3 luni după extragerea stentului. Lumenul traheal este liber permeabil.

**Discuții:** În prezent nu există unanimitate în privința tacticii de tratament al stenozelor cicatriciale iatrogene ale traheei. Rezecția traheala, fiind considerată drept standardul de aur, nu oferă vindecare absolută și nu este aplicabilă tuturor pacienților, având contraindicații și limite [1]. Rata complicațiilor poate depăși 40%, incluzând cele anastomotice - peste 20% [2], fapt care impune căutarea metodelor curative de alternativă.

Dilatare endoscopică pe bronhoscop rigid în majoritatea cazurilor nu este suficientă [3].

În 1990 J.F. Dumon a introdus în practică primul stent de silicon complet endoluminal pentru căile respiratorii. Plasarea stentului poate menține permeabilitatea lumenului traheal pe termen lung și preveni restenozarea. Rezultate pozitive pe termen lung variază de la 40% (când stentul de silicon e plasat pe 6 luni) [3] până la 70% (când stentul se menține timp de 18 luni) [4].

Prima experiență în aplicare a stentului de silicon în stenoza traheală complexă ne încurajează să continuăm cercetările în managementul miniinvaziv al acestei categorii dificile de pacienți.

**Concluzie:** Montarea stentului de silicon poate fi considerată ca fiind opțiune terapeutică miniinvazivă de alternativă la pacienți cu stenoză cicatricială complexă ale traheei în lipsa traheomalaciei, în special, la pacienți cu risc chirurgical sporit.



**Bibliografie**

1. Wright C.D. et al. *Anastomotic complications after tracheal resection: prognostic factors and management*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128(5):731-739.
2. Bibas B.J. et al. *Predictors for postoperative complications after tracheal resection*. Ann Thorac Surg. 2014;98:277–282.
3. Brichet A. et al. *Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses*. Eur Respir J. 1999;13(4):888-893.
4. Galluccio G. et al. *Interventional endoscopy in the management of benign tracheal stenoses: definitive treatment at long-term follow up*. Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 35:429–433.

## DEZOBSTRUCȚIA ENDOSCOPICĂ ÎN CANCER BROHOPULMONAR CENTRAL AVANSAT PRIN LASER-REZECȚIE ȘI PLASARE DE STENT AUTOEXPANDABIL (PREZENTAREA PRIMULUI CAZ)

Petru GURĂU, dr. în șt. med.

IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

**Rezumat**

Se prezintă primul caz în R. Moldova de dezobstrucție endoscopică cu LASER, combinată cu aplicarea stentului metalic autoexpandabil în lumenul bronhiei principale stângi la un pacient cu cancer pulmonar avansat cu afectarea carinei traheale. LASER – rezecție endoscopică în combinație cu plasare a stentului metalic autoexpandabil permite dezobstrucție eficientă a cailor respiratorii centrale, afectate de cancer bronhopulmonar avansat neoperabil, la pacienți selectați, îmbunătățind calitatea vieții pacienților.

**Cuvinte-cheie:** desobstrucție laser, stent autoexpandabil, cancer pulmonar

**Summary. Endoscopic disobstruction for advanced central broncho-pulmonary carcinoma by laser resection and selfexpandable stent placement (first case presentation)**

The first case in R. Moldova of endoscopic desobstruction by LASER, combined with selfexpandable metallic stent placement into left mainstem bronchus in a patient with advanced pulmonary cancer, involving the main carina, is presented. Endoscopic LASER resection, combined with selfexpandable metallic stent placement, allows an efficient desobstruction of central airways, affected by advanced inoperable pulmonary cancer, in selected patients, improving life quality of patients.

**Key-words:** laser disobstruction, selfexpandable stent, pulmonary cancer

**Резюме. Эндоскопическая дезобструкция при позднем центральном бронхо-легочном раке с помощью лазерной резекции и установки саморасширяющегося стента (презентация первого случая)**

Представлен первый в Республике Молдова случай эндоскопической лазерной дезобструкции, комбинированной с установкой само расширяющегося металлического стента в левом главном бронхе, у пациента с поздним раком легкого, поражающим карину трахеи. Эндоскопическая лазерная резекция, комбинированная с установкой само расширяющегося металлического стента, позволяет достичь эффективной дезобструкции центральных воздушных путей, пораженных поздним неоперабельным раком легкого, у ряда больных, улучшая качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** лазерная дезобструкция, само расширяющийся стент, рак легкого

Stenoza traheobronșică malignă severă este o condiție amenințătoare pentru viața pacientului și provocatoare pentru medicul curant. Rezolvarea miniinvasivă a obstrucției tumorale a cailor aeriene mari prezintă interes major în vederea ameliorării calității vieții pacienților cu cancer pulmonar central. LASER-ul este un instrument valoros pentru rezolvarea obstrucției tumorale [1-3]. Însa în prezența componentului endofitic sau peribronșic utilizarea laserului este limitată. Folosirea stentului metalic autoexpandabil (SMAE) în obstrucțiile maligne ale cailor res-

piratorii în astfel de cazuri ameliorează rezultatele tratamentului [4-6].

Prezentăm primul caz în R. Moldova de dezobstrucție endoscopică cu LASER, combinată cu aplicarea stentului metalic autoexpandabil în lumenul bronhiei.

Pacientul (P) R., bărbat, 65 ani, se adresează în secția chirurgie toracică a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în stare extrem de gravă, acuzând dispnee inspiratorie severă de repaus, tuse seacă, hemoptizie, dureri retrosternale. 2 ani în urma P. a suportat ope-

rația: bilobectomie inferioara pentru cancer pulmonar din dreapta (examen histologic: carcinom pavimentos nekeratinizat de tip bazaloid cu condronecroză, G3. Metastaze (Mt) în ganglioni limfatici nu s-au depistat). 3 săptămâni în urmă starea pacientului s-a agravat considerabil: a apărut dispnee, tuse seacă, hemoptizie.

CT cutiei toracice: Aspect CT de formațiune de volum în proiecția bifurcației traheale cu invazia pereților bronșici și îngustarea lumenului acestora. Mt pleural în adiacența S4 dreapta și paravertebral adiacent Th8-Th9. Mt osteosclerotic în corpul vertebral Th8.



Fig 1. CT: Formațiune tumorală în proiecția bifurcației traheale cu stenozare pronunțată a bronhiei principale stângi.

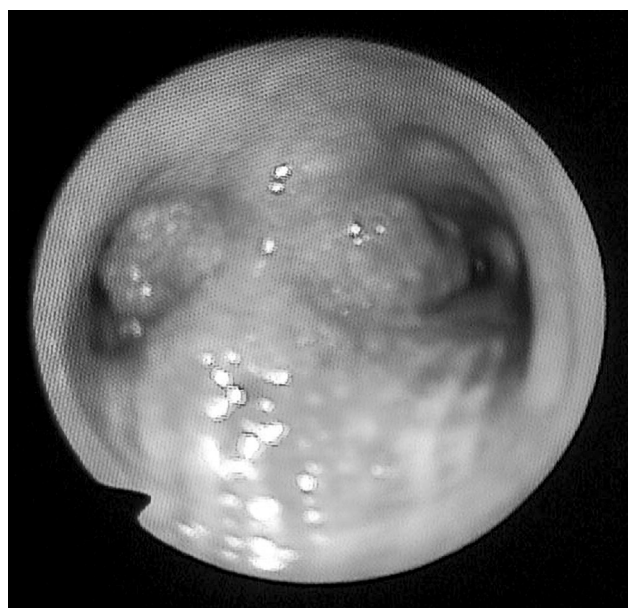


Fig.2. FBS: Tumoarea în regiunea carinei traheale cu stenozare subtotală a bronhiei pricipale stângi.

P. se spitalizează în secția chirurgie topocratică SCR „Timofei Mosneaga” pentru recanalizare endoscopică a lumenului cailor respiratorii afectate.

Fibrobronhoscopia (FBS): Cancer pulmonar central. Stare după bilobectomie inferioară dreaptă (Tumoare de forma de creștere mixta, tuberoasa, afectează carina traheala și ambele bronhii principale (BP) pe peretele medial cu stenozare pronunțată a lumenului (din dreapta-40%, din stânga-80%), cu hemoragie sporită de contact.

9.11.16. Sub anestezie generală în condiții de ventilație în jet la frecvență înaltă (VJFI) s-a efectuat bronhoscopia rigidă combinată cu FBS. S-a efectuat dezobstrucția lumenului BP drept și BP stâng prin LASER- rezecție a tumorii cu ajutorul laserului Nd:YAG (40W). În BP stânga s-a plasat stent metallic autoexpandabil complet acoperit (HANAROSTENT, l=40 mm, d=12 mm).

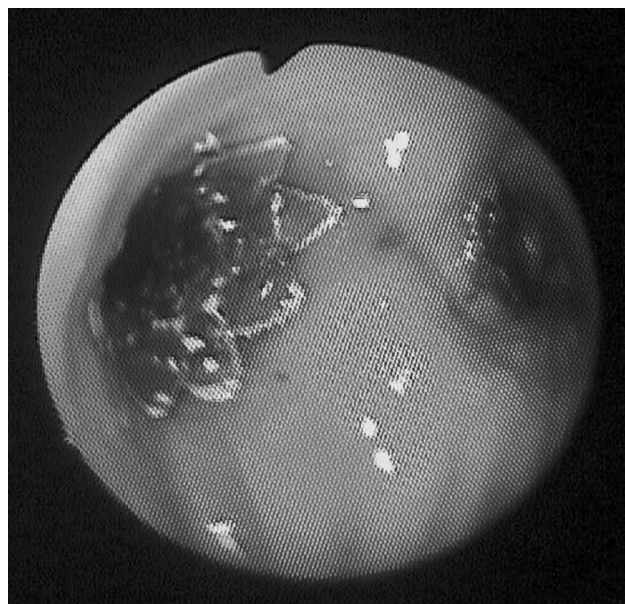


Fig.3. FBS: Imediat după dezobstrucție endoscopică și montarea stentului autoexpandabil în BP stânga.

Următoarea zi după intervenție: P. respiră liber. FBS: Stentul este liber permeabil. S-a efectuat revizia (prin stent) a bronhiilor lobului superior (LS) și lobului inferior (LI) stâng.

P. se externează la domiciliu cu ameliorare considerabilă pentru tratament simptomatic.

P. a decedat acasă în urma intoxicației cancerose peste 2 luni după instalarea stentului.

În concluzie: LASER – rezecție endoscopică în combinație cu plasare a stentului metallic autoexpandabil permite dezobstrucție eficientă a cailor respiratorii centrale, afectate de cancer bronhopulmonar avansat neoperabil, la pacienți selectați, îmbunătățind calitatea vieții pacienților și creează condiții mai favorabile pentru aplicarea tratamentului chimio- și radioterapic.

**Bibliografie**

1. Dumon J.F. et al. *Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection*. Chest. 1982; 81(3):278-284.
2. Mehta A.C., et al. *Palliative treatment of malignant airway obstruction by Nd-YAG laser*. Cleve Clin Q. 1985; 52(4):513-24.
3. Sipilă J., et al. *Endoscopic lasersurgery in obstructive tracheal and bronchial tumors. An update*. Otolaryngol Pol. 2004;58(1):187-90.
4. Furukawa K. et al. *Laser therapy and airway stenting for central-type lung cancer*. JMAJ. 2003; 46(12): 547–553.
5. Dutau H, Musani A, Plojoux J et al. *The use of self-expandable metallic stents in the airways in the adult population*. Expert Rev. Respir. Med. 2014; 8(2): 179-190.
6. Colt, H.G., Dumon, J.F. *Airway stents. Present and future*. Clin. Chest Med. 1995; 16(3): 465–478.

## TUMORI CARCINOIDE TRAHEO-BRONȘICE – ABORDARE ENDOSCOPICĂ

Petru GURĂU, dr. în șt. med.,

IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, R. Moldova

**Rezumat**

Tumorile carcinoide sunt tumori maligne neuro-endocrine, care provin din celulele Kultschitzky, diseminate în mucoasa traheo-bronșică. Tratamentul standard este rezecția chirurgicală. Intervenții miniinvasive prezintă interes clinic în vederea obținerii efectului curativ radical cu traumatism minim. Rezecții endoscopice au fost efectuate la 7 pacienți diagnosticați cu tumori carcinoide traheo-bronșice. Tumoarea era localizată în trahee (4 cazuri), bronhia intermediară dreapta (1 caz) și bronhia principală stânga (2 cazuri). În 6 cazuri a fost constatat carcinoid tipic, iar într-un caz – carcinoid atipic. Dimensiunile tumorii oscilau între 1,3 și 2,5 cm. În toate cazurile intervenția s-a efectuat sub anestezie generală cu ventilare în jet la frecvență înaltă (VJFI). La 6 pacienți tratamentul s-a limitat cu intervenția endoscopică, într-un caz (carcinoid atipic) a fost efectuată radioterapia postoperatorie. După excizia diatermică a componentului exofitic al tumorii se efectua vaporizarea tumorii restante cu LASER Nd:YAG. În toate cazurile a fost constatat control local fără recidivă sau progresare a tumorii (perioada de observatie oscila de la 7 până la 70 luni). Rezultatele obținute permit să constatăm, că utilizarea rezecției endoscopice combinate diatermo-LASER este o abordare efektivă în tratamentul tumorilor carcinoide ale traheei și bronhiilor mari în prezența unui component exofitic bine evidențiat, permițând obținerea unui efect curativ radical în absența componentului peritraheal (peribronșic). Diatermoexcizia cu ajutorul ansei permite reducerea timpului intervenției, în timp ce ablația LASER favorizează radicalismul operației.

**Cuvinte-cheie:** tumori carcinoide traheo-bronșice, chirurgie endoscopică

**Summary. Tracheobronchial carcinoid tumors – endoscopic approach**

Carcinoid tumors are malignant neuro-endocrine tumors, that originate from Kultschitzky cells, disseminated in tracheobronchial mucosa. Standard treatment is a surgical resection. Minimally invasive interventions present clinical interest in the view of obtaining a radical curative effect with minimal trauma. Endoscopic resections were performed on 7 patients, diagnosed with tracheobronchial carcinoid tumors. The tumor was localized in the trachea (4 cases), right intermediate bronchus (1 case) and left mainstem bronchus (3 cases). In 6 cases a typical carcinoid was stated, in 1 case - atypical carcinoid. Tumor dimensions varied from 1,3 up to 2,5 cm. In all the cases interventions were performed under general anesthesia with high frequency jet ventilation (HFJV). In 6 patients treatment was limited to endoscopic intervention, in 1 case ( atypical carcinoid ) postoperative external beam radiation therapy was performed. After diathermy excision of the exophytic component of the tumor, Nd:YAG LASER vaporization of the residual tumor was performed. In all the cases a local control without recurrence or tumor progression was stated ( observation period varied from 7 up to 70 months). The obtained results permit us to state, that endoscopic combined diathermy-LASER resection is an effective approach for the treatment of carcinoid tumors of the trachea and large bronchi, provided a pronounced exophytic component is present, allowing to obtain a radical curative effect, provided peritraheal (peribronchial) component is absent. Snare diatermoexcision shortens the intervention time, while LASER ablation enhances the radicalism of the intervention.

**Key-words:** tracheobronchial carcinoid tumors, endoscopic surgery

**Резюме. Трахео-бронхиальные карциноидные опухоли - эндоскопический подход**

Карциноидные опухоли являются злокачественными нейроэндокринными опухолями, которые происходят из клеток Кульчицкого, рассеянных в слизистой трахеи и бронхов. Стандартным лечением является хирургическая резекция. Миниинвазивные вмешательства представляют интерес в плане достижения радикального лечебного

efecta s minimalnăi travmăi. Endoscooichecke rezeckii byli vyopolneny u 7 pacienov s karcinoidami traxeii i bronhov. Opukhol' byla lokalizovana v traxeii (4 sluchai), pravom promezutochnom bronhe (1 sluchai) i levom glavnom bronhe (2 sluchai). V 6 sluchaiakh byl konstatirovann tipichnyy karcinoid, v 1 sluchae- atipichnyy karcinoid. Razmery opukholi var'irovaly ot 1,3 do 2,5 sm. Vo vseh sluchaiakh vmeshatel'stvo provodilos' pod obshchey anesteziy s vysokochastotnoy injektsionnoy ventilyatsiyey (VCHIV) legkikh. U 6 pacienov lechenie ograni-chilos' endoscooicheckim vmeshatel'stvom, v 1 sluchae (atipichnyy karcinoid) byla vyopolnena postoperatsionnaya radioterapiya. Posle diatermoekskizii eksofitnogo komponenta opukholi vyopolnyalas' vapORIZatsiya ostatochnoy opukholi s pomoshchyu Nd:YAG – lazera. Vo vseh sluchaiakh byl konstatirovann lokal'nyy kontrol' bez retsidiva ili progressirovaniya opukholi (periody nabludeniya – ot 7 do 70 mesyatshev). Poluchennyye rezul'taty pozvol'yayut konstatirovat', chto ispol'zovanie kombinirovannoy diatermo-lazernoy rezeckii yavlyetsya effektivnym podhodom v lechenii karcinoidnykh opukholey traxeii i krupnykh bronhov pri nalichii vyrazhennogo eksofitnogo komponenta, pozvol'yaya dostignut' radikal'nogo lechnogo efekta pri otsutstvii peritrahеal'nogo (peribronhial'nogo) komponenta. Petlevaya diatermoekskiziya pozvol'yayet umen'shit' vremya operatsii, v to vremya kak lazernaya ablyatsiya uvеличивает radikalizm vmeshatel'stva.

**Ключевые слова:** трахео-бронхиальные карциноидные опухоли, эндоскопическая хирургия

### Introducere:

Tumorile carcinoide sunt tumori maligne neuro-endocrine, care provin din celulele Kultschitzky, diseminate în mucoasa traheo-bronşică.

Intervenţii miniinvazive în tumori carcinoide traheo-bronşice prezintă interes clinic în vederea obţinerii efectului curativ radical cu traumatism minim.

**Material şi metode:** Rezeckie endoscooicheckă combinată (diatermo-LASER) a fost efectuată la 7 pacienţi diagnosticaţi cu tumori carcinoide traheo-bronşice (bărbaţi-3, femei-4, cu vârsta între 29-56 ani. Tumoarea era localizată în trahee (4 cazuri), bronhia intermediară dreapta (1 caz) şi bronhia principală stânga (2 cazuri). În 6 cazuri a fost constatat carcinoid tipic, iar într-un caz – carcinoid atipic. În ultimul caz (carcinoid atipic al traheei) s-a optat pentru intervenţie endoscooicheckă din cauza riscului chirurgical major (pacientul a suportat în antecedente pneumonectomia stânga pentru tumoare carcinoida atipică bronşică). Dimensiunile tumorilor oscilau între 1,3 şi 2,5 cm. În toate cazurile intervenţia s-a efectuat sub anestezie generală cu ventilare în jet la frecvenţa înaltă (VJFI). La 6 pacienţi tratamentul s-a limitat cu intervenţia endoscooicheckă, într-un caz (carcinoid atipic) a fost efectuată radioterapia postoperatorie.

În lucru s-a folosit fibrobronhoscop terapeutic „Olympus” şi laserul Nd:YAG. După excizia diatermică a componentului exofitic al tumorii se efectua vaporizarea LASER a tumorii restante.

### Rezultate:

În toate cazurile a fost constatat control local fără recidivă sau progresare a tumorii (perioada de observaţie de la 7 până la 70 luni, în medie – 27 luni.

Prezentăm un caz clinic: Pacienta (P), 54 ani, se adresează în secţia chirurgie toracică a IMSP SCT „Ţimofei Moşneaga”, acuzând dispnee inspiratorie de repaus, wheezing. S-a tratat pentru astm bronşic timp de 2 luni. La CT sa depistat formaţiune tumorală în 1/3 medie a traheei cu stenozare subtotală a lumenului (Fig.1).

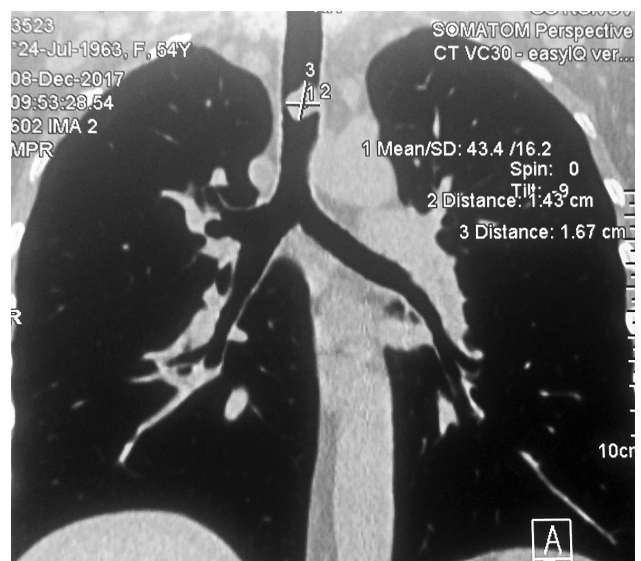


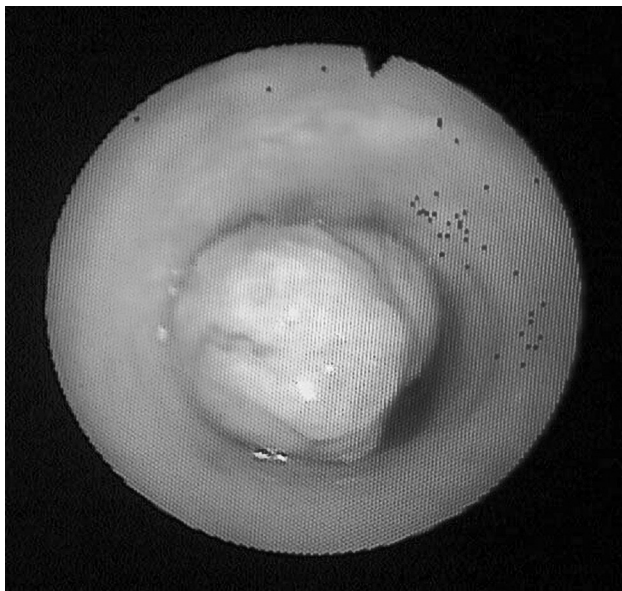
Fig.1. CT: Formaţiune tumorală pe bază lată de implantare cu obstrucţia subtotală a lumenului traheal în 1/3 medie.

La fibrobronhoscopie (FBS): Formaţiune tumorală exofitică aprox. 14x17x20 mm în dimensiuni, suprafaţa fiind tuberoasă, de culoare roşie, bine vascularizată, cu baza de implantare pe peretele antero-lateral stâng al traheei în 1/3 medie, cu obstrucţia lumenului traheal cu 80%. Tabloul sugestiv pentru tumoare carcinoică (Fig.2).

După obţinerea acordului informat din partea P., sub anestezie generală în condiţii de VJFI s-a efectuat bronhoscopia rigidă combinată cu FBS. Iniţial tumoarea s-a rezecat cu ajutorul ansei diatermice (Fig.3), apoi tumoarea restantă s-a vaporizat cu ajutorul laserului Nd:YAG (Fig.4).

Examenul histologic a constatat tumoarea carcinoică tipică. P. Se externează la domiciliu cu ameliorare considerabilă.

Pacienta a fost observată în dinamică timp de 12 luni. Date pentru recidivă a tumorii nu s-au depistat (Fig. 5).



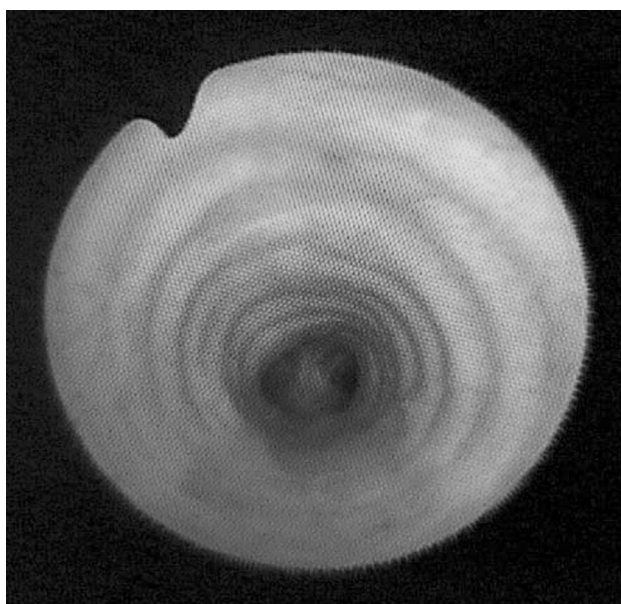
*Fig.2.* Imaginea endoscopică: Tumoare exofitică tuberoasă cu desenul vascular accentuat obstruează subtotal lumenul traheal.



*Fig.3.* Momentul rezecției cu ajutorul ansei diatermice.



*Fig.4.* Momentul LASER-ablației tumorii restante cu ajutorul laserului Nd:YAG.



*Fig.5.* Imaginea endoscopică peste 12 luni după operație: cicatrice liniară fină pe peretele antero-lateral stâng al traheei medii. Lumenul traheal este liber permeabil, date pentru recidivă a tumorii nu s-au depistat

**Discuții:** Tumorile pulmonare neuroendocrine (TPNE) cuprind aprox. 20% din toate carcinoamele pulmonare [1] și sunt separate în 4 subgrupuri în funcție de agresivitate biologică a tumorii: 1) tumori carcinoide tipice (carcinoame neuroendocrine de grad scăzut); 2) tumori carcinoide atipice (carcinoamele neuroendocrine de grad intermediar); 3) carcinoame neuroendocrine cu celule mari (carcinoame neuroendocrine de grad înalt) și 4) carcinom cu celule mici (carcinoame neuroendocrine de grad înalt).

Tumorile carcinoide sunt rar întâlnite (aproxima-

tiv 1,2% din toate tumorile bronhopulmonare maligne primare [1]. La prezentarea pacientului cu tumoarea carcinoidă tipică, care se întâlnește în 80-90% din cazuri [1], metastazarea se constată rar (în ganglioni limfatici regionali – 13%, la distanță - 3%) spre deosebire de carcinoidul atipic (respectiv - 57% și 21%) [1, 2]. Tratamentul standard în tumori localizate este rezecția chirurgicală [1, 2], după care supraviețuirea de 5 ani este de 97% și 78% pentru carcinoidul tipic și cel atipic, respectiv [3]. Indicații pentru tratament endoscopic definitiv sunt rezervate [1]. Totodată există

o serie de publicații, care susțin abordarea endoscopică, ca tratament definitiv, în tumoare carcinoidă tipică, cu aspect polipoid, doar endobronșică, cu baza de implantare mică [4-7].

**Concluzii:** Rezultatele obținute permit să constatam, că utilizarea rezecției endoscopice combinate diatermo-LASER este o abordare efektivă în tratamentul tumorilor carcinoidale ale traheei și bronhiilor mari în prezența unui component exofitic bine evidențiat, permițând obținerea unui efect curativ radical în absența componentului peri-traheal (peribronșic). Diatermoexcizia cu ajutorul ansei permite reducerea timpului intervenției, în timp ce ablația LASER favorizează radicalismul operației.

#### Bibliografie

1. Gustafsson B. et al. *Bronchopulmonary neuroendocrine tumors*. Cancer 2008; 113 (1):5–21.
2. Fink G. et al. *Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature*. Chest 2001; 119(6):1647–1651.
3. Garcia-Yuste M. et al. *Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish multi-centric study of neuroendocrine tumours of the Lung*. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007; 31(2):192–197.
4. Kajiwaru N. et al. *Interventional management for benign airway tumors in relation to location, size, character and morphology*. J Thorac Dis. 2011;3:221–230.
5. Brox H.A. et al. *Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids*. Thorax 2015;70:468–472.
6. Reuling E.M. et al. *Endobronchial treatment for bronchial carcinoid: Patient selection and predictors of outcome*. Respiration 2018;95:220–227.
7. van der Heijden EH. *Bronchial carcinoid? Interventional pulmonologist first!* Respiration. 2018;95:217–219.

## TRATAMENTUL INFARCTULUI CEREBRAL. REVISTĂ A LITERATURII ȘI CAZ CLINIC.

Diana CONCESCU<sup>1,2,3</sup>, Violeta MIHALACHE<sup>4</sup>, Mariana VAȚCO<sup>5</sup>,  
Ion MOLDOVANU<sup>3,5</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,  
Stela ODOBESCU<sup>3</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,  
Lilia ROTARU<sup>3</sup>, dr. în med., conf. cercet., Mathieu ZUBER<sup>2</sup>, prof. univ.

<sup>1</sup> Spitalul Lariboisière, Paris, Franța

<sup>2</sup> Spitalul Saint Joseph, Paris, Franța

<sup>3</sup> Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>4</sup> Institutul Cardiologic, Chișinău, Republica Moldova

<sup>5</sup> IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: [dconcescu@gmail.com](mailto:dconcescu@gmail.com); [dianaconcescu@aphp.fr](mailto:dianaconcescu@aphp.fr)

#### Rezumat

Accidentul ischemic cerebral (AIC) sau infarctul cerebral (IC) reprezintă 80% din numărul total de accidente vasculare cerebrale (AVC), ocluzia unei/sau mai multor artere cerebrale fiind confirmată prin examene imagistice non invazive (IRM sau TC cerebrală cu sau fără injectare a substanței de contrast). Ultimele 3-4 decenii au fost revoluționare pentru tratamentul AIC, fiind puse în aplicare: aspirina, anticoagulantele orale antivitamină K (AVK), anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOD), tromboliza intravenoasă (TI), trombectomie (T) și hemicraniotomia decompresivă. Terapia de recanalizare prin tratament fibrinolitic intravenos și trombectomie au obiectivul de ameliorare clinică a pacientului prin reperfuzia zonei de penumbră ischemică. AIC este o urgență vitală, iar un tratament administrat rapid, adecvat și eficient semnifică nu doar viața, ci și recuperarea autonomiei pacientului - „time is brain”.

**Cuvinte-cheie:** accident ischemic cerebral, infarct cerebral, accident vascular cerebral, tromboliza intravenoasă, trombectomie

#### Summary. Treatment of cerebral heart attack. Literature review and clinical case.

Cerebral ischemic stroke or cerebral heart attack accounts for 80% of total strokes, cerebral artery occlusion being confirmed by non-invasive imaging exams (MRI or CT with or without contrast injection). The last 3-4 decades have been revolutionary for ischemic stroke treatment, with aspirin, antivitamin K anticoagulants, direct anticoagulants, intrave-

nous thrombolysis, thrombectomy and decompressive hemicraniotomy. Recovery by intravenous fibrinolytic therapy and thrombectomy have the objective of clinically improving the patient by reperfusion of the ischemic penumbra. Cerebral ischemic stroke is a vital emergency, and a quickly, adequately and efficiently administered treatment means not only life, but also the recovery of patient's autonomy - „time is brain”.

**Key-words:** cerebral ischemic accident, cerebral heart attack, stroke, intravenous thrombolysis, thrombectomy

### Резюме. Лечение инсульта. Обзор литературы и клинический случай.

Ишемический инсульт головного мозга или инфаркт головного мозга составляет 80% от общего числа инсультов. Оклюзия церебральной артерии подтверждается неинвазивными неровизуализационными исследованиями (МРТ или КТ головного мозга с или без введения контрастного вещества). Последние 3-4 десятилетия были революционными для лечения ишемического инсульта с использованием аспирина, антикоагулянтов антивитамина К, прямых антикоагулянтов, внутривенного тромболитика, тромбэктомии и декомпрессионной гемикраниотомии. Целью внутривенной фибринолитической терапии и тромбэктомией является клиническое улучшение состояния пациента путем реперфузии ишемической полутени. Церебральный ишемический инсульт является жизненно важной ситуацией, и быстрое, адекватное и эффективное лечение означает не только жизнь, но и восстановление автономии пациента - «время - мозг».

**Ключевые слова:** церебральный ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, внутривенный тромболитик, тромбэктомия.

### Introducere

În pofida progreselor apărute în neurologie în ultimii 40-50 de ani, atât în plan diagnostic (TC, IRM, ultrasonografie, arteriografie, etc.), cât și terapeutic (organizarea unităților *stroke units*, implementarea trombolizei, trombectomiei, hemicraniotomiei decompresive, medicamentelor antitrombotice, antihipertensive, statinelor, chirurgiei carotidiene, *stenting*, etc.), accidentele vasculare cerebrale (AVC) constituie prima cauză de handicap la adulți, a doua cauză pentru demență și a doua cauză de mortalitate, fiind responsabile pentru cca 9% de decese pe plan mondial [6].

Se estimează că între anii 2005-2030 incidența AVC în lume va ajunge până la 16-23 milioane cu o mortalitate de 5,7-7,8 milioane persoane în urma lor. Aceste date fiind în contrast cu scăderea bruscă a incidenței infarctului miocardic (IM) observată în ultimii ani, legată de eficiența tratamentului profilactic al principalilor factori de risc vasculari - în anumite regiuni ale lumii existând localități unde frecvența IM este mult mai scăzută comparativ cu cea a AVC [5, 9, 10].

În SUA în fiecare an survin aproximativ 795 000 de AVC noi sau recente, iar până în anul 2025, este de așteptat ca numărul acestora să atingă un milion; în prezent, mai mult de 4,4 milioane de persoane (din SUA) fiind supraviețuitori ai unui atac vascular cerebral [1, 4].

Datele epidemiologice pentru perioada 2004-2014 din Republica Moldova estimează o medie a mortalității prin AVC de 201,2 cazuri la 10 000 locuitori. Rezultatele obținute pot fi explicate prin nivelul diferit al asistenței medicale, particularitățile socio-economice, etnice, comportamentale, tradițiile alimentare, nivelul de poluare a mediului, etc. [3]. Cele mai mari rate standardizate de mortalitate prin boli

cerebro-vasculare se întâlnesc în Rusia, Republica Moldova, Letonia și România, cu o rată aproape dublă față de media europeană [7].

Principalul factor care influențează eficiența profilaxiei și tratamentului AVC este heterogenitatea etiopatogenică a acestuia. Definiția simplă a AVC - „*deficit neurologic brusc instalat de origine vasculară*” – presupune o diversitate mare de mecanisme etiopatogenice (cardiopatii emboligene, ocluzii sau rupturi vasculare, implicarea arterelor de calibru mare sau mic de 100 de ori mai frecvente decât implicarea venelor) care rezidă în leziuni cerebrale atât de natură ischemică, cât și hemoragică [5].

Pot fi distinse 5 tipuri de AVC, diferite ca mecanisme etiopatogenice, semiologie, modalități de diagnosticare, tratament în faza acută și metode de profilaxie (menționate în ordine descrescândă a frecvenței): 1) infarctul cerebral (IC), 2) accidentul ischemic tranzitor (AIT), 3) hemoragia cerebrală (HC), 4) hemoragia subarahnoidiană (HSA) și 5) tromboza venoasă cerebrală (TVC) [10].

Elementele cheie ale asistenței medicale optimale acordate unui „pacient - victimă” a AVC sunt: educarea populației pentru recunoașterea rapidă a semnelor unui AVC, apelarea echipei SMURD/SAMU, transportarea de urgență a pacientului într-un departament dotat adecvat cu metode de diagnostic imagistic și cu metode de tratament corespunzător. Circuitul respectiv va fi ilustrat prin cazul clinic al unui pacient din Paris, Franța, descris mai jos.

### CAZ CLINIC.

**Pacientă B.**, 87 de ani, pensionară, anterior autonomă pentru activitățile de fiecare zi, mamă a doi copii, a fost acceptată în „alertă tromboliză” la data de 24/07/2015 în Departamentul USINV (Stroke) al Spi-

Tabelul 1.

## Semnele, simptomele și acțiunile în raport cu timpul de la debutul AVC

Ora, timpul de la debut AVC	Semne, simptome, acțiuni
24/07/2015 11:00	<b>Debut</b> prin cădere în plină stradă, fără pierderea conștiinței, fără traumatism cranian.
	La sosire, pompierii constatată o hemiplegie dreapta cu afazie completă.
	Pacienta este transportată de urgență la spitalul Saint Joseph ( <b>ALERTĂ TROMBOLIZĂ</b> ), cu un scor Glasgow 15 și NIHSS 20. Examenul clinic general fără particularități.
12:30 (1h30 de la debutul simptomelor)	<b>IRM cerebral cu injectare de gadolinium TRICKS:</b> hipersemnal în secvența DIFFUSION brațul posterior al capsulei interne stânga, insulei, corpului nucleului caudat și al coroanei radiata în raport cu un accident ischemic profund silvian, fără pozitivare în secvența FLAIR (dar, în aceeași secvență fiind prezent semnul «spaghetti» cu un flux sanguin lent) (Figura 1). Ocluzie arterială completă M1-M2 stânga proximal de către un tromb estimat cu aproximație: 20 mm în secvența SWAN, fără transformare hemoragică (Figura 2). Leucopatie vasculară.
	<b>ECG:</b> fibrilație atrială. <b>Bilanț biologic:</b> Hb 8,9 g/l, trombocite 186 000/mm <sup>3</sup> , LDL colesterol 0,76 g/l, creatinina 75 mmol/l (clairance 55 ml/mn); ionograma și profilul hepatic fără particularități, troponina negativă. INR de control 1.68, TP 50% (fără contraindicații pentru tromboliză).
13:10 (2h10 de la debutul simptomelor)	<b>Bolus actilyse</b> (10% bolus: 7 mg timp: 1 min) <i>Doza totală: 0,9 mg/kg</i>
13:12	<b>Perfuzie actilyse</b> (60 mg (90%) timp: 1 h (doza totală: 67 mg); apoi transfer în Departamentul de Neuroradiologie Intervențională pentru trombectomie (recanalizare).
15:40	<b>Arteriografie intervențională:</b> trombaspirare (penumbra)
16:10 (după 5h10 de la debutul simptomelor)	Recanalizarea TICI 3 a unei ocluzii M1-M2 stânga (după 5h10 de la debutul simptomelor) efectuată fără complicații, cu o ameliorare a scorului NIHSS 5 (post 20).
25/07/2015	<b>Scanner cerebral fără injectare post-tromboliză și trombectomie:</b> fără transformare hemoragică.
25/07/2015	<b>Doppler al trunchiului supra-aortic (TSA) și Willis (transcraniene) post-tromboliză și trombectomie:</b> fără stenoze hemodinamice.
Pe parcursul spitalizării au mai fost efectuate:	
<b>Doppler al membrului inferior drept</b> (post-trombectomie) 29/07, 31/07, 05/08 și 12/08/2015: anevrism fals al arterei femorale dreapta 33/17 mm trombozat (tromb hipocogen), absența fluxului circulant. Arterele femorale comune și superficiale proximale dreapta: permeabile, cu flux trifazic. În contextul deglobulizării (Hb de control 7 g/l) și trombozării falsului anevrism femoral (post-trombectomie), a fost efectuată o <b>tranfuzie de sânge</b> (2CGR), apoi administrat un <b>tratament anticoagulant</b> AOD (Eliquis=Apixaban), nu a fost necesar de a interveni chirurgical. „Absorbția spontană” a anevrismului a avut loc la ziua Z20, după tromboliză și trombectomie, fără alte complicații.	
<b>EcoCardioGrafia transtoracică:</b> hipokinezie globală moderată a ventriculului stâng și al septului bazal, FEVG (fracția de ejeție a ventriculului stâng) 40%. Dilatare moderată a ventriculului drept cu o disfuncție, unda S 8,5 cm/s. Insuficiență tricuspida minimă, fără alte anomalii.	
<b>Tratamentul administrat:</b> Eliquis (apixaban) 5 mg, 1 pastilă de 2 ori pe zi (dimineața și seara), Bisoce (bisoprolol sau cardensiel) 10 mg, 1 pastilă pe zi, Levothyrox (levothyroxine) 75 mg, 1 pastilă pe zi, Pantoprazole (eupantol) 40 mg, 1 pastilă pe zi. În timpul spitalizării pacienta a beneficiat de: ortofonie, kinetoterapie, educare terapeutică pentru tratamentul anticoagulant și tratamentul factorilor de risc cardiovasculari	
<b>Rezultat:</b> Ameliorarea stării neurologice și generale, posedând cu scor NIHSS la ieșire egal cu 0 (post NIHSS 20 la debut) și un scor Rankin 2, plecând la domiciliu fără sechele (sub supravegherea familiei).	
<b>Recomandări la domiciliu:</b> continuarea curelor de kinetoterapie la domiciliu, supravegherea medicului neurolog, cardiolog și de familie (consultație 1 lună).	



talului Saint Joseph, Paris, pentru o hemiplegie totală dreapta cu afazie, debutul simptomelor: 24/07/2015, ora 11:00.

Antecedente medicale:

Cecitate a ochiului stâng (din anul 2009, origine nedeterminată),

AIT 2008,

HTA (hipertensiune arterială),

FA (fibrilație atrială) sub tratament anticoagulant:

Previscan (fluidione),

Hipotiroidie,

IMC 26,57 (168cm/75kg).

Fără antecedente chirurgicale, familiale sau alergii.

În Tabelul 1 sunt prezentate semnele, simptomele și acțiunile în raport cu timpul de la debutul accidentului vascular cerebral (AVC).

În Tabelul 2 sunt prezentate acțiunile de bază în faza acută a infarctului cerebral (IC)

## TERAPIA DE RECANALIZARE

**Tromboliza intravenoasă.** Conform studiilor arteriografice efectuate încă în anii 1980, în 80% de cazuri de infarcte cerebrale (IC) în faza acută, există o ocluzie arterială. Principiul tratamentului fibrinolitic este de „a liza” trombul format, de a recanaliza artera ocluzată și de a restaura fluxul sanguin. Obiectivul fiind de a reperfuza zona de penumbră ischemică care ar conduce la restabilirea circulației și ameliorarea clinică a pacientului. Unicul tratament fibrinolitic intravenos (i/v), care a demonstrat un beneficiu, este activarea tisulară a plasminogenului (rt-PA), încercările cu urokinază și streptokinază având rezultate negative [11, 13].

**Tromboliza și dezobstrucția mecanică endo-vasculară.** Tromboliza i/v prin administrarea rt-PA în primele 4h30 crește semnificativ numărul de pacienți asimptomatici sau fără sechele ale AIC. Totuși jumătate din ei păstrează riscul unui pronostic nefavorabil, acesta fiind în cazul infarctului prin ocluzia unui trunchi proximal al arterei cerebrale medii (ACM) sau arterei bazilare, procentajul de revascularizare i/v

Tabelul 2.

### Acțiunile de bază în faza acută a infarctului cerebral

1. Transportarea de urgență a pacientului spre o unitate neurovasculară adaptată (USINV- STROKE)
2. Examen clinic și imagistică cerebrală (Scanner sau IRM cerebral) în urgență
3. Măsuri terapeutice specifice: <i>Repermeabilizarea arterei ocluzive:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboliza i/v (debutul simptomelor &lt;4h30) în absența contraindicațiilor.</li> <li>• Tromboliza pe cale i/a sau tromboliza combinată (i/v și i/a), sau dezobstrucția mecanică endo-vasculară (&lt;6h de la debutul simptomelor, ocluzie proximală de ACM (artera cerebrală medie) sau arteră bazilară în lipsa contraindicațiilor, în mod unic, într-o unitate neurovasculară adaptată - Stroke).</li> </ul> <i>Prevenirea recidivelor ischemice precoce:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidul acetilsalicilic pe cale orală sau i/v cu doze 160-300 mg. În caz de contraindicații la Acid acetilsalicilic, Clopidogrel cu doza 300 mg (4 comprimate) pe cale orală.</li> <li>• Heparinoterapie cu doze eficiente numai la pacienți selecți, în absența contraindicațiilor.</li> </ul> <i>Tratament chirurgical:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemisferotomie decompresivă în primele 48h în cazul unui IC malign la pacienți cu vârste &lt;60 ani, fără comorbidități severe asociate.</li> <li>• Derivație ventriculară sau chirurgie decompresivă în urgență în infarctele edematoase și compresive de cerebel cu risc de hidrocefalie obstructivă sau compresie de trunchi cerebral.</li> </ul>
4. Măsuri terapeutice generale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea continuă a TA (tensiunii arteriale), frecvența respiratorie, ritmul cardiac și oxigenarea capilară.</li> <li>• Eliberarea căilor aeriene superioare.</li> <li>• De a nu scădea TA („bas debit”), numai în cazul unei HTA severe și „risc” (edem pulmonar acut, disecție aortică, encefalopatie hipertensivă, etc).</li> <li>• Menținerea glicemiei &lt;2 g/l.</li> <li>• Tratament antipiretic în caz de febră.</li> <li>• Prevenirea precoce a complicațiilor: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. tulburări de deglutiție și pneumopatii de inhalare;</li> <li>2. tromboze venoase profunde și embolii pulmonare;</li> <li>3. retenție de urină și infecții urinare;</li> <li>4. escarii de decubitus.</li> </ol> </li> </ul>
<b>NB: debutul cât mai precoce al reeducării (medicina de recuperare) în cazul unui astfel de diagnostic.</b>

neajungând până la 40%. Alternativele existente, care nu au fost evaluate până la moment, comparativ cu tratamentul de referință (tromboliza intravenoasă) nu au beneficiat de o recomandare. Drept rezultat, în majoritatea cazurilor, tromboliza intraarterială (i/a) nu dispune de studii control asupra eficacității și complicațiilor, caracterizându-se printr-o mare heterogenitate a tehnicilor utilizate [2, 12, 14].

**Trombectomia mecanică intravasculară.** Din cele relatate mai sus, rezultă că rata pronosticului de recanalizare și, riscul hemoragic al tratamentelor trombolitice apar ca și factori limitanți ai acestor terapii. Astfel, tehnica de revascularizare mecanică prezintă perspective promițătoare în termeni de eficacitate și tolerabilitate. Această metodă nu utilizează trombolitice și deci, riscul hemoragic este redus (riscul înalt de hemoragie există în cazul trombolizelor și la pacienți cu anticoagulante). Sunt raportate cazuri de revascularizare mecanică cu succes după eșecul trombolizei (efectuată în primele 4h30), metoda presupunând un dispozitiv pentru extragerea unui corp străin („lasso”), „pentru a recaptura trombiei” (*Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN*), fiind utilizată și justificată în primele 6-24 ore de la debutul simptomelor [8].

### Concluzii

1. Accidentul ischemic cerebral (AIC) rămâne o urgență vitală, cu un pronostic angajat, iar un tratament administrat rapid, adecvat și eficient semnifică nu doar viața, ci și recuperarea autonomiei pacientului fără sechele - „time is brain”.

2. Tratamentul de referință rămâne „asocierea” trombolizei, trombectomiei și craniotomiei, care poate fi propus tuturor persoanelor autonome indiferent de vârstă, fără contraindicații.

### Bibliografie

1. Alberts M.J. *Ischemic stroke*. Cerebrovascular Diseases, 2002; 13(1), 12-16.
2. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P. *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on*

*Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004; 126 (3 Suppl):483S-512S.

3. Bernic V., Groppa S., Friptuleac G., Eftremov D. *Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale., 2007, 1(53).

4. Gavrilă V., Babeti A., Kronbauer K., Tandara L. *Managementul epatizat al pacientului cu accident vascular cerebral. Recomandări și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență*. Timișoara, 2009, 36.

5. Hardoon S.L., Whincup P.H., Lennon L.T., Wannamethee S.G., Capewell S., Morris R.W. *How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study*. Circulation, 2008; 117:598-604.

6. Murray C.J., Lopez A.D. *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997; 349:1269-76.

7. Neagoe A., Armean P., Vălceanu D., Chivu R. *Morbiditatea spitalizată și factorii de risc asociați accidentelor vasculare în România*. Acta Medica Transilvanica, 2013; 2(II), 25-29.

8. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., et al. *Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*. N. Engl. J. Med., 2018; 378,1:11-21.

9. Rothwell P.M. *Incidence, risk factors and prognosis of stroke and transient ischaemic attack: the need for high-quality large-scale epidemiological studies*. Cerebrovasc. Dis. 2003; 16:2-10.

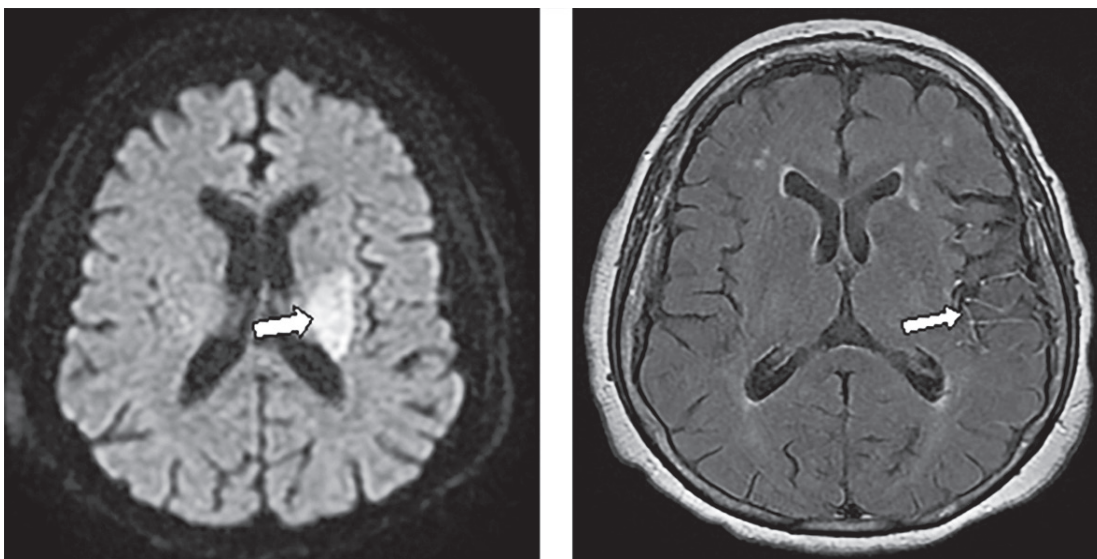
10. Strong K., Mathers C., Bonita R. *Preventing stroke: saving lives around the world*. Lancet Neurol., 2007; 6:182-7.

11. Solis O.J., Roberson G.R., Taveras J.M., Mohr J., Pessin M.S. *Cerebral angiography in acute cerebral infarction*. Revist Interam. Radiol., 1977; 2:19-25.

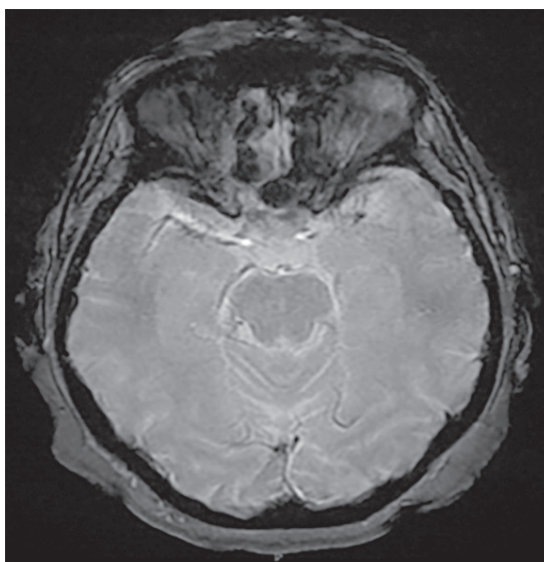
12. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N. Engl. J. Med., 1995; 333:1581-7.

13. Wardlaw J.M., del Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. *Thrombolysis for acute ischaemic stroke*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003, Issue 3:CD000213.

14. Zeumer H., Freitag H.J., Zanella F., Thie A., Arning C. *Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)*. Neuroradiology, 1993; 35:159-62.



*Figura 1.* Ilustrarea IRM cerebral cu injectare de gadolinium. Secvențele axial DIFFUSION (stânga): hipersemnal brațul posterior al capsulei interne stânga, insulă, corpul nucleului caudat și a coroanei radiata în raport cu un AIC profund silvian și FLAIR (dreapta): semnul „spaghetti” cu un flux sanguin lent.



*Figura 2.* Ilustrarea IRM cerebral cu injectare de gadolinium. Secvența SWAN (axial): ocluzie arterială completă M1-M2 stânga proximal.



*Figura 3.* Ilustrarea Scanner cerebral fără injectare (axial): fără transformare hemoragică.

## MATERIAL DIDACTIC

## ROLUL ȘI LOCUL TOMOSINTEZEI ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR PULMONARE

Nadejda PISARENCO, dr. în șt. med., conf. univ.

IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, or. Chișinău

e-mail: nadejda.pisarenco@gmail.com

### Rezumat

Bazându-se pe analiza literaturii speciale și a experienței personale, sunt date definiția metodei tomosintezei digitale, principiile tehnice, diferențele față de radiografia, tomografia convențională și computerizată, avantajele, dezavantajele și limitele tomosintezei digitale și locul metodei în ftiziopneumologie. Concluzia se referă la oportunitatea utilizării tomosintezei digitale în diagnosticul bolilor pulmonare.

**Cuvinte-cheie:** tomosinteza, principii ale metodei, avantaje, dezavantaje, locul în radiodiagnosticul bolilor pulmonare.

### Summary. The role and location of digital X-ray tomosynthesis in the diagnosis of pulmonary diseases

Based on the analysis of special literature and personal experience, the definition of the digital tomosynthesis method, technical principles, differences from radiography, conventional and computerized tomography, advantages, disadvantages and the limits of the digital tomosynthesis and the place of the method in ftiziopneumology. The conclusion relates to the appropriateness of using digital tomosynthesis in the diagnosis of pulmonary diseases.

**Key-words:** digital X-ray tomosynthesis, principles of the method, advantages, disadvantages, place in radiodiagnosis of lung diseases.

### Резюме. Роль и место томосинтеза в диагностике заболеваний легких

На основе анализа специальной литературы и личного опыта дается определение метода цифрового томосинтеза, его физико-технические принципы, отличия от рентгенографии, конвенциональной и компьютерной томографии, указаны достоинства, недостатки и пределы цифрового томосинтеза, а также место метода во фтизиопневмологии. Сделан вывод о целесообразности применения цифрового томосинтеза в диагностике заболеваний легких.

**Ключевые слова:** томосинтез, принципы метода, достоинства, недостатки, место в рентгенодиагностике заболеваний легких.

**Introducere.** În a. 2014 la Congresul European de Radiologie ECR-2014 din Viena a fost lansată o nouă inițiativă a Societății Europene de Radiologie (EOP) în domeniul asigurării siguranței radiologice în medicină „EuroSafe Imaging”. Scopul principal al acestei inițiative este de a asigura și de a îmbunătăți protecția de radiație medicală în întreaga Europa printr-o abordare integrată și cuprinzătoare [13].

Noua inițiativă prevede, în particular, elaborarea ghidurilor naționale pentru medicii, care trimit pacienții la investigații radiologice, elaborarea nivelurilor naționale de referință pentru diagnostic (național diagnostic reference levels), accelerarea procesului de tranziție la radiologia digitală, înlocuind fluorografia cu radiografia digitală, și de tranziție la radiosopia digitală cu utilizarea regimului „puls-fluro”, crearea și implementarea sistemelor de tomosintează cu raze X și cone-beam computer tomografe ca o alternativă computer tomografelor cu doze mici tradiționale, etc.

De aceea în ultimii ani intensiv s-au studiat posibilitățile obținerii unei imagini cu raze X tridimen-

sionale cu utilizarea fasciculului conic de raze X și detectorului matrice cu raze X. Această tehnică a fost numită tomografie liniară multistrat digitală sau tomosintează. Termenul „tomosintează” a fost propus de Grant în a. 1972 (tomos + synthesis = secțiune + plasare împreună) [5].

Metoda tomosintezei (TS) a devenit una dintre ultimele realizări tehnologice în îmbunătățirea detectării modificărilor patologice dificil detectabile ale plămânilor și reducerea, totodată, a expunerii la radiații [15].

**Scopul.** A studia rolului și locului tomosintezei în diagnosticul bolilor pulmonare.

**Materiale și metode.** Analiza experienței personale, statisticile oficiale (www.statistica.md, www.who.int) și publicațiile științifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE etc.).

### Rezultate și discuții

#### Definiția metodei de tomosintează

Tomosinteza - tehnică de cercetare radiologică, care permite tubului radiogen la o singură trecere de a

achiziționa o succesiune de un număr arbitrar de straturi ale zonei de studiu, realizate la o adâncime predeterminată cu o distanță fixă între straturi. Ulterior informația obținută se digitalizează și se prelucrează, se formează o imagine. Metoda se referă la metode imagistice reconstructive și după posibilitățile de diagnosticare ocupă o poziție intermediară între radiografie și tomografia computerizată [18].

*Esența metodei de tomosinteză*

Esența metodei de tomosinteză constă în obținerea seriei de radiografii digitale sub unghiuri diferite cu un pas predeterminat la baleiajul tubului radiogen într-un diapazon unghiular limitat (de exemplu  $\pm 20^\circ$ ).

În tomosinteză cercetarea se produce în timpul deplasării sistemului mobil emițător - detector digital al imaginii cu raze X timp de o singură deplasare a tubului radiogen.

Obținerea imaginilor tuturor straturilor necesare într-o expunere în impulsuri timp de o singură deplasare a tubului - este diferența principală a tomosintezei de tomografia liniară [18].

Principiul schematic de procesare computerizată în tomosinteză prin metoda de deplasare și sumare a fost descris într-o publicație de către Gomi et al. [4]

Principiul metodei se bazează pe realizarea unei serii de expuneri de doze mici (în timpul mișcării tubului în raport cu obiectul de studiu pe un arc de cerc) și modificarea poziției în direcție opusă a dispozitivului de recepție - detectorului cu panou plat, ceea ce amintește principiul de achiziționare a imaginilor în tomografia liniară [3, 16].

În timpul executării radiografiilor cu diferite unghiuri de perspectivă organul examinat trebuie să rămână nemișcat. În acest context, prezența dispneei severe la un pacient poate fi o contraindicație relativă pentru tomosinteză.

După finalizarea filmării proiecțiilor și înregistrării lor în memorie, se produce reconstrucția straturilor cu software special (shift-and-add reconstruction). În baza algoritmilor de reconstrucție se află decalajul imaginilor proiecțiilor în spațiu în raport una cu cealaltă [3, 5].

Modificând distanța decalajului, se reconstruiește stratul la diferite adâncimi, iar structura în afara stratului reconstruit se defocalizează într-o măsură cu atât mai mare, cu cât acestea sunt mai departe de stratul reconstruit.

Uneori câteva straturi adiacente sunt mediate pentru a da o imagine mai detaliată. La un număr mare de proiecții este posibilă restaurarea imaginii volumetrică a organului investigat.

O caracteristică a reconstrucției și prelucrării ulterioare a imaginilor din seria „datelor neprelucrate” este posibilitatea de face aceasta în orice moment fără participarea pacientului, la fel ca în multistrat spirală tomografie computerizată (MSTC).

Deosebirea constă în aceea, că după primirea unei serii de imagini - „date neprelucrate” (raw-date), urmează prelucrarea lor ulterioară computerizată.

În prima etapă se folosește metoda de „deplasare și sumare”, și apoi, pentru eliminarea efectului de „estompare”, se execută algoritmi mai complecși de

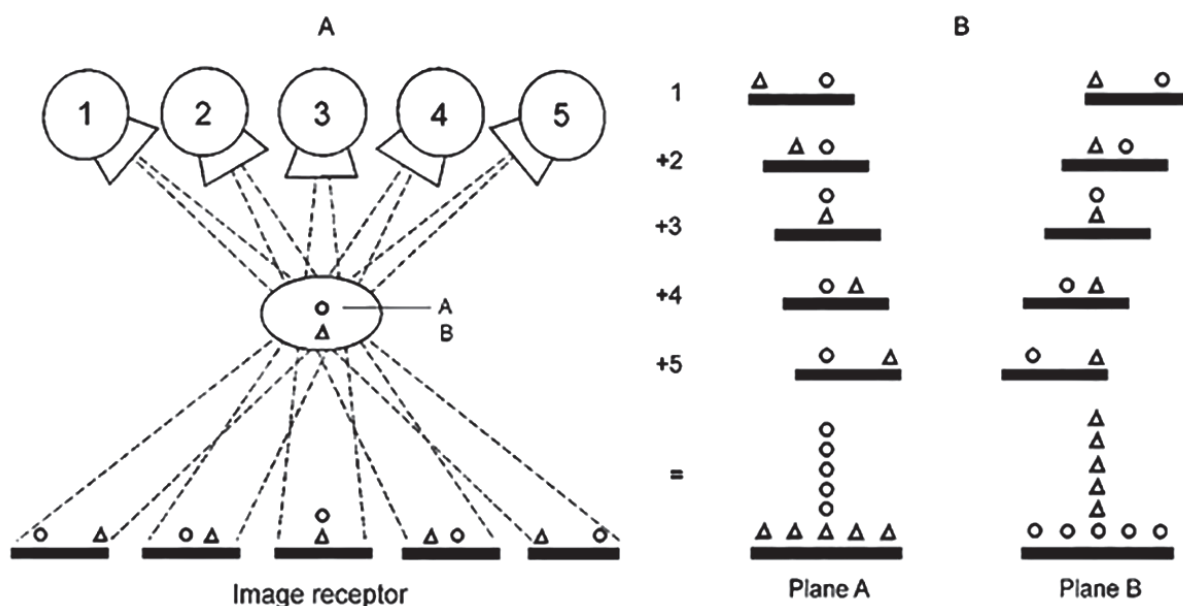


Fig. 1. Principiul shift-and-add reconstrucției<sup>[3]</sup>

(A) Cinci imagini de proiecție sau fost luate atunci când tubul X-ray a fost mutat în cinci poziții corespunzătoare. (B) Structurile din planul A sau din planul B pot fi focalizate prin schimbarea și adăugarea corespunzătoare a imaginilor de proiecție. Structurile din afara planului de focalizare sunt apoi împrăștiate pe imagine.

reconstrucție, cea mai frecvent utilizată fiind - metoda „proiecțiilor inverse filtrate” [16].

O caracteristică a reconstrucției și prelucrării ulterioare a imaginilor din seria „datelor neprelucrate” este posibilitatea de face aceasta în orice moment fără participarea pacientului, la fel ca în tomografie multispiralată computerizată (MSCT).

Intervalul de reconstrucție între straturi se expune arbitrar începând de la 0,5 mm, grosimea stratului putând varia, de asemenea, în funcție de marca și modelul concret al dispozitivului.

Instalarea pacientului în proiecție directă va permite reconstruirea secțiunilor frontale, în proiecție laterală - a secțiunilor sagitale.

*Metode de deplasare a tubului radiogen și a detectorului în raport cu pacientul în timpul tomosintezei*

Un moment important în cadrul examinării prin tomosinteză este traiectoria de mișcare a tubului de raze X și detectorului în raport cu pacientul. Din multitudinea de metode de deplasare, cunoscute în prezent, pot fi evidențiate trei principale [13]:

1. Prima metodă constă în aceea, că tubul se deplasează într-un plan paralel cu planul detectorului, totodată detectorul se poate deplasa în propriul său plan. Metoda paralelă de deplasare se folosește, de regulă, pentru tomosinteza regiunii toracice sau abdominale.

2. A doua metodă, izocentrică, de mișcare se bazează pe faptul că tubul și detectorul sunt montate rigid pe traverse și se rotesc ca un tot întreg în jurul pacientului. Metoda izocentrică de mișcare se utilizează pentru dispozitivele pe bază de C-arcuri pentru studiul craniului și a coloanei vertebrale.

3. A treia metodă, parțial izocentrică, de mișcare este o combinație a primelor două. Tubul se mișcă pe o circumferință, iar detectorul se poate deplasa în propriul său plan, sau să fie în repaus. Această metodă este folosită pe scară largă pentru tomosinteza glandei mamare.

*Tomosinteza în comparație cu tomografia liniară*

Pentru obținerea fiecărui strat (secțiune) în tomografia liniară este necesară o deplasare separată a tubului cu o expunere continuă, ceea ce se asociază cu un consum considerabil de timp și de iradiere semnificativă a pacientului. În acest caz, un calculator nu este utilizat pentru a procesa imaginea primită. Imaginea neclară, obținută cu o tomografie liniară, este cauzată de suprapunerea structurilor, situate în afara zonei de interes. Ultimele, suprapunându-se pe modificările patologice, împiedică definirea și localizarea precisă a acestora.

Din cauza neajunsurilor enumerate, precum și

datorită răspândirii largi a tomografiei computerizate și cu rezonanță magnetică, interesul pentru utilizarea tomografiei liniare a fost aproape complet pierdut.

Intervalul de reconstrucție între straturi se expune arbitrar începând de la 0,5 mm, grosimea stratului putând varia, de asemenea, în funcție de marca și modelul concret al dispozitivului.

Cu ajutorul tomosintezei poate fi achiziționat un număr nelimitat de secțiuni, amplasate la adâncimi diferite.

Toate informațiile primite sunt procesate de calculator prin metoda de deplasare a pixelilor.

O serie de expuneri de doze mici sunt prelucrate matematic într-o serie de secțiuni de grosime milimetrică, ceea ce face posibilă vizualizarea structurii țesutului.

Datorită unei suprapuneri semnificativ mai reduse a proiecțiilor țesuturilor este eliminată ambiguitatea spațială, este posibilă constatarea despre o anumită caracteristică dacă este reală sau nu [10].

Tehnologia tomosintezei îmbunătățește sensibilitatea metodei - pe imaginea rezultată se vizualizează cu înaltă precizie structurile anatomice aflate în planul secțiunii.

Sistemul este capabil să reconstituie retrospectiv imaginea în straturi multiple.

*Tomosinteza în comparație cu radiografia convențională (RC)*

La utilizarea tomosintezei pentru studierea unor nodule mici în plămâni s-a constatat, că sensibilitatea și specificitatea metodei depășește de aproximativ două ori cea în radiografia convențională [29].

*Tabelul 1*

**Sensibilitatea diferitelor metode radiologice în diagnosticul tuberculozei <sup>[17]</sup>**

Metodă	RC	Tomosinteza	MSTC
Sensibilitatea (%)	57,2	74,9	93,5

Metoda tomosintezei prezintă o doză redusă de radiație - după expunere este echivalentă cu radiografia laterală a plămânilor, de aceea este rațională utilizarea în pediatrie [11].

*Tomosinteza în comparație cu tomografia computerizată (TC)*

Goana excesivă după numărul de secțiuni în computer tomografele moderne (300 și mai multe) nu poate fi considerată justificată. Din punct de vedere diagnostic, cel mai important parametru în TC este momentul executării studiului, și deloc nu numărul de secțiuni. În acest context, se poate aștepta o extindere semnificativă a domeniului de aplicare a așa-numitelor sisteme de tomosinteză [9].

Fiind o opțiune software-hardware a sistemului radiografic, tomosinteza prezintă posibilități de realizare a investigațiilor, similare după informativitate cu tomografia computerizată, iar în cazurile prezenței structurilor metalice în corpul unui pacient - fiind net superioare la o doză de radiații mult mai redusă pentru pacient, la un cost al examinării mai redus, precum și prezentând necesități temporale mai reduse pentru investigare și pentru procesarea datelor [15].

Comparativ cu tomografia computerizată, tomosinteza prezintă o disponibilitate tehnică mai înaltă [12]. În același timp, metoda de tomosinteză este inferioară, comparativ cu MSTC, în diagnosticul afecțiunilor cutiei toracice, datorită unei vizualizări mai puțin calitative a modificărilor patologice în regiunile supradiafragmale și subpleurale și în prezența artefactelor de respirație [12, 16].

#### *Avantajele tomosintezei:*

1. Cercetarea poate fi realizată în poziție verticală, orizontală și înclinată a stativului.
2. Perioadă scurtă de realizare: cel mult 6-12 secunde.
3. Câmp vizual larg - 43 cm x 43 cm.
4. Doza primită de către pacient în timpul tomosintezei, de regulă, doar de 2-3 ori depășește doza necesară pentru o imagine obișnuită, este echivalentă cu o doză în radiografia pulmonară laterală și este net inferioară, comparativ cu doza într-un studiu similar cu computer tomograful.
5. Posibilitatea de a mări orice zonă selectată.
6. Imagini distincte și contrastante.
7. Posibilitatea de a măsura focare de diferite dimensiuni.
8. Vizualizarea sigură a nodulilor mai mici de 4 mm, ceea ce este dificil și deseori imposibil în radiografia convențională.
9. Identificarea rapidă a calcinatelor.
10. Procesarea digitală directă a imaginilor asigură un diagnostic fiabil eficient.
11. La utilizarea tomosintezei - achiziționarea instantaneu a zeci de secțiuni timp de o singură rotație a tubului cu posibilitatea reconstrucției a sute de secțiuni, și posibilitatea analizei unor regiuni anatomice extinse.

#### *Dezavantajele și limitele tomosintezei*

1. Prezența dispneei la pacient, incapacitatea pacientului (copiii, vârstnicii) de a reține respirația timp de 6-12 secunde, conduce la apariția artefactelor explicate prin respirație și mișcare, ceea ce reduce în mod semnificativ calitatea tomogramelor digitale, analiza cărora este dificilă.
2. La tomogramele digitale este posibil de evalu-

at doar contururile mediastinului. Aprecierea măririi ganglionilor limfatici intratoracici și evaluarea stării mediastinului la tomosinteză este imposibilă.

3. Dificultatea detectării modificărilor patologice, în special a celor nodulare, în zonele pulmonare supradiafragmale și subpleurale.

#### *Utilizarea tomosintezei în fiziopneumologie*

În ultimii ani inginerii au reușit să îmbunătățească și să creeze aparate cu raze X digitale cu doze mici de radiații (fluorografie) de generație nouă cu o rezoluție spațială înaltă, cu un diapazon dinamic vast și sensibilitate de contrast extrem de redusă, depășind după calitate radiografia cu film tradițională. Aceasta din urmă face posibilă nu numai detectarea, dar și diagnosticarea patologiei în stadiile incipiente de dezvoltare. În cazul, în care modificările identificate, datorită sumării opacităților pe radiograme, nu se diferențiază în mod clar, este necesară precizarea lor. Pentru aceasta se folosește MSCT și tomosinteza [18].

Aplicarea tomosintezei în diagnosticul diferitor forme de tuberculoză pulmonară extinde posibilitățile metodei radiografice tradiționale - sporește informativitatea modificărilor detectate prin examenul radiografic, reduce durata investigației, deoarece complexul total de investigații tradiționale moderne (radioscopia, radiografia și tomosinteza) în caz de necesitate se realizează practic instantaneu [17].

La investigarea organelor cutiei toracice, în baza unor sarcini concrete de diagnostic, pot fi reconstruite de la câteva zeci până la câteva sute de imagini stratificate.

*Tabelul 2*

#### **Depășirea eficacității tomosintezei în comparație cu radiografia digitală**

<b>Tipuri leziuni bronhopulmonare</b>	<b>+ Δ %</b>
Noduli pulmonari	27,4
Consolidare pulmonară	0
Cavitățile distructive	24,4
Bronșiectaziile	33,1
Atelectazie pulmonară segmentară/lobulară	12,1/50,3
Chisturi pulmonare	27,0
Benzile parenchimotoase pulmonare	13,1
Îngroșări pleurale	11,2
Efuziune pleurală	0

Utilizarea tomosintezei în identificarea diagnosticului de tuberculoză pulmonară și extra-pulmonară (tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici),

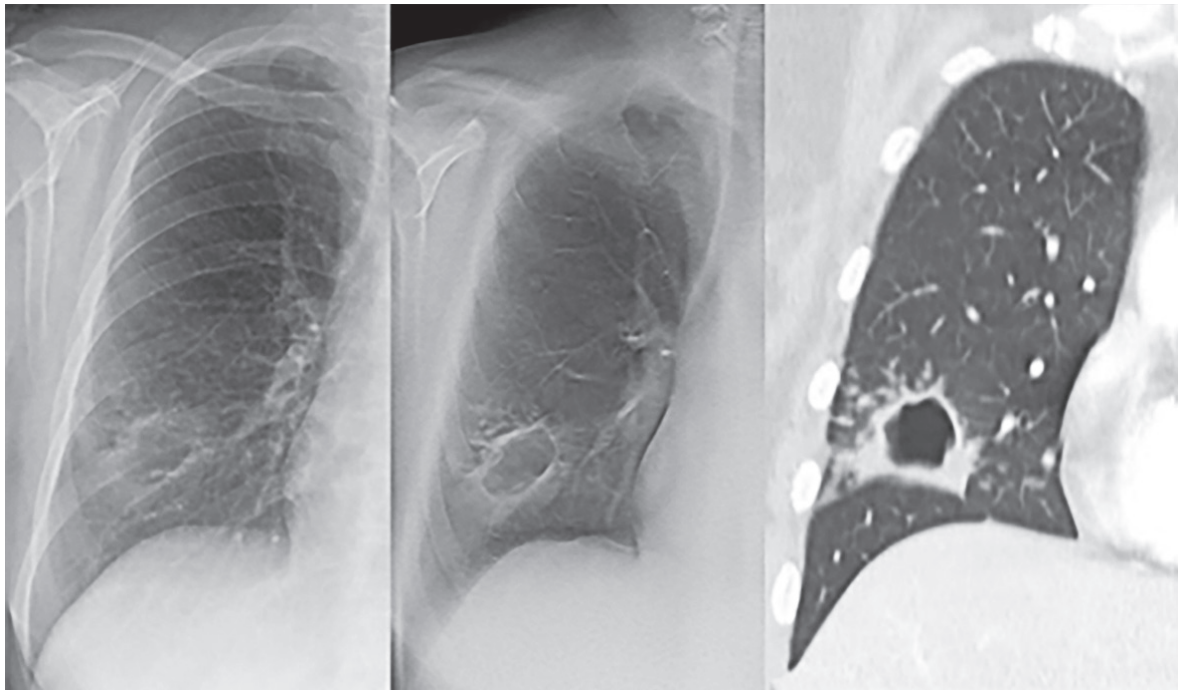


Fig. 2. Leziune cavitară în lobul inf. plămânului drept cu noduli periferici  
RC (stânga), TS (mijloc) și TC (dreapta) la pacientul cu TB pulmonară [1]

alte forme) permite în majoritatea cazurilor definirea exactă a conturilor formațiunii patologice, a dimensiunilor, structurii ei și face posibilă evaluarea relației reciproce cu țesuturile adiacente.

Analiza cailor respiratorii prin metoda de tomosinteză, inclusiv pe fondul mediastinului (traheei, bronhiilor principale), evaluarea lumenului și pereților lor - depășește în mod semnificativ capacitățile radiografiei [17].

Particularitate a vizualizării imaginilor, obținute prin tomosinteză, este o reprezentare stratificată a zonei anatomice selectate, însă, în comparație cu MSCT, cu o rezoluție și o sensibilitate de contrast mai reduse.

Datele privind utilizarea tomosintezei în mare măsură completează diagnosticul tuberculozei pulmonare în limitele metodei radiologice tradiționale în rezultatul unei vizualizări stratificate și mai detaliate a structurilor patologice.

### Concluzii

În medicina modernă metodele de diagnostic cu raze X se utilizează pe larg în numeroase domenii și direcții, cum ar fi screeningul, diagnosticul, precizarea caracterului modificărilor organelor interne. Unul dintre cele mai importante locuri în diagnosticul cu raze X le revine metodelor, bazate pe radiațiile cu razele X: această este diagnosticarea cu raze X și tomografia computerizată. Aceste metode, bazele teoretice ale cărora și-au găsit realizarea sa tehnică în medicină, au fost implementate rapid în practica zilnică a specialiștilor.

Dar există modalități de investigație, bazele teoretice ale cărora au fost înaintate cu mult înainte de acel moment, în care a apărut posibilitatea tehnică de realizare a lor. Și acum ele treptat se implementează în activitatea practică a radiologilor, completând metodele de investigare cunoscute și în multe permit de a face procesul de diagnostic mai precis, mai rapid și mai calitativ.

În ultimii ani spitalele au început să primească aparate cu raze X digitale la trei posturi de lucru, care permit realizarea nu numai a radiografiei și radioscopiei, dar și a tomosintezei - metodei de vizualizare stratificată a regiunii anatomice selectate.

Tomosinteza - un gen de tomografie digitală, care reprezintă o metodă de vizualizare medicală, capabilă să reconstituie planul secțiunii frontale de o înălțime arbitrară dintr-o unică scanare tomografică.

Ocupând o poziție intermediară în șirul de diagnosticare între radiografie și tomografia computerizată, tomosinteza liniară digitală poate fi considerată o alternativă acestor metode.

Fiind o opțiune software-hardware a sistemului radiografic, tomosinteza prezintă posibilități de realizare a investigațiilor, similare după informativitate cu tomografia computerizată, iar în cazurile prezenței structurilor metalice în corpul unui pacient - fiind net superioare la o doză de radiații mult mai redusă pentru pacient, la un cost al examinării mai redus, precum și prezentând necesități temporale mai reduse pentru investigare și pentru procesarea datelor.



În prezent se lucrează pentru a îmbunătăți eficiența metodei și a extinde numărul de afecțiuni disponibile pentru diagnosticul prin tomografia liniară multistrat digitală (tomosinteză).

### Bibliografie

1. Battezzati G., Gollini P., Rahnama S., Cortese G. *Use of digital tomosynthesis in pulmonary mycobacterial disease: a preliminary experience*. ESTI 2012 meeting, June 22-24, in London / E-0112.
2. Bushberg JT, Siebert JA, Leidholdt EM, Boone JM. *The essential physics of medical imaging*. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Dobbins JT, McAdams HP. *Chest Tomosynthesis: Technical Principles and Clinical Update*. Eur J Radiol. 2009 November; 72(2):244-251.
4. Gomi T., Hirano H., Nakajima M., Umeda T. *X-ray digital linear tomosynthesis imaging*. J. Biomedical Science and Engineering 2011;4:443-453.
5. Grant DG. *Tomosynthesis: a three dimensional radiographic imaging technique*. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1972 BME-19:20-28.
6. Kolokytha Selina. *LabVIEW Helps Secure Airports by Facilitating On-Belt Tomosynthesis Baggage Screening*. <http://sine.ni.com/cs/app/doc/p/id/cs-16261#>.
7. Pisarenco Nadejda. *Tomosinteza digitală în diagnosticul și monitorizarea tuberculozei organelor respiratorii*. The Moldovan Medical Journal 2018, Vol. 61, p. 84.
8. Sabol John M., Myung Jin Chung, Geewon Lee, Won-Jung Koh, Kyung Soo Lee. *Digital Tomosynthesis of Chest: Serial Radiographic Response in Patients with Pulmonary Tuberculosis*. Korean J Radiol. 2013 May-Jun; 14(3):525-531.
9. Zhang J., Yang G., Lee Yueh Z. Cheng Yuan, Gao B., Qiu Q., Lu J. P., Zhou O. *A multi-beam X-ray imaging system based on carbon nanotube field emitters*. Proc. SPIE 6142, Medical Imaging 2006.
10. Блинов А.Б., Блинов Н.Н. *Улучшение качества рентгеновского изображения за счет фильтрации рассеянного излучения*. Медицинская техника 2013, №5, с. 9-12.
11. Боголепова Н.Н., Ростовцев М.В. *Использование томосинтеза в детском лечебном учреждении*. Педиатрический вестник Южного Урала. Выпуск №2, 2013, с. 49-56.
12. Боголепова Н.Н., Ростовцев М.В. *Опыт использования томосинтеза в детском лечебном учреждении*. Медицинская визуализация 2010, №2, с. 67-72.
13. Васильев А.Ю., Нечаев В.А. *Томосинтез в диагностике заболеваний органов грудной клетки (обзор литературы)*. Радиология-Практика 2016. №1 (55), с. 59-67.
14. Гуржиев С.Н., Новиков В.П., Соколов С.Н. *Оценка возможностей томосинтеза на рентгенографическом аппарате „ПроГраф-7000”*. Медицинская техника 2013. № 6 (270), с. 34-40.
15. Коваленко Ю.Н. *Об участии ассоциации радиологов Украины в новой европейской инициативе по радиационной безопасности в медицине „Eurosafte Imaging”*. Радиологічний вісник 2015, №1-2 (54-55), с. 3.
16. Левитов А.А. Краснюк В.И. Дога В.И. *Цифровой линейный томосинтез: новые возможности лучевой диагностики*. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2014, №3, с. 32-38.
17. Нечаев В.А., Бажин А.В., Новоселова Е.В. *Применение томосинтеза в диагностике заболеваний органов грудной клетки*. Радиология-практика 2015. №5. С.14-21.
18. Никитин М.М. *Возможности цифрового томосинтеза в диагностике различных форм туберкулеза легких*. Russian Electronic Journal of Radiology (REJR) 2016, №6(1), с. 35-47.
19. Никитин М.М., Ратобильский Г.В. *Современные рентгенологические методы в выявлении и дифференциальной диагностике туберкулеза различных органов и систем*. Поликлиника 2014, №3, с. 33-35.
20. Новые возможности лучевой диагностики новообразований. Вестник онкологии Воронежской области №1(4), март 2016, с. 4.
21. Писаренко Н. К. *Цифровой томосинтез в диагностике и мониторинге туберкулеза легких*. Сборник трудов XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Под. ред. акад. А. Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2018. № 105, с. 87-66.

## REVISTA LITERATURII

**EFICACITATEA ŞI INOFENSIVITATEA BRONHODILATATOARELOR ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ**

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în şt. med., Eugenia VASILACHE, Anastasia CARACAŞ

USMF „Nicolae Testemiţanu”, catedra de farmacologie şi farmacologie clinică.

**Rezumat**

*Introducere.* Obiectivele principale ale managementului farmacologic al bronhopneumopatiei obstructive cronice sunt de a reduce simptomele şi riscul. Bronhodilatatoarele, care sunt esenţiale pentru managementul bronhopneumopatiei obstructive cronice, determină îmbunătăţirea funcţiei pulmonare, reducerea simptomelor şi exacerbărilor.

*Materiale şi metode.* În baza Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor s-au determinat bronhodilatatoarele disponibile în ţară, iar prin analiza literaturii de specialitate s-au elucidat criteriile de eficacitate şi inofensivitate.

*Rezultate.* În Republica Moldova sunt înregistrate beta-2-adrenomimetice: de durată scurtă (fenoterol, salbutamol), medie (formoterol), ultralungă (indacaterol), M-colinoblocante: de durată scurtă (ipratropiu), lungă (aclidiniu), ultralungă (tiotropiu, glicopiriniu, umeclidiniu) şi metilxantine (aminofilina), precum şi preparatele combinate dintre beta-2-adrenomimetice şi M-colinoblocante (ipratropiu+fenoterol, formoterol+aclidiniu, indacaterol+glicopiriniu, vilanterol+umeclidiniu).

*Concluzii.* Medicii practicieni, pentru tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice, dispun de bronhodilatatoare sub formă de preparate monocomponente sau combinaţii. Controlul efectiv al simptomelor şi reacţiilor adverse ale bronhodilatatoarelor va permite efectuarea unei farmacoterapii eficiente şi inofensive.

**Cuvinte-cheie:** bronhodilatatoare, bronhopneumopatia obstructivă cronică, beta-2-adrenomimetice, M-colinoblocante, metilxantine.

**Summary. Efficacy and safety of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease**

*Introduction.* The main objectives of pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease are to reduce symptoms and risk. Bronchodilators, which are essentials for treatment of chronic obstructive pulmonary disease, provide improve in the lung function, reduce symptoms and exacerbations.

*Material and methods.* On the basis of Nomenclature of Drugs, the bronchodilators available in the country were determined also by the analysis of the specialized literature the criteria of safety and efficacy were elucidated.

*Results.* In the country are registered beta-2-adrenomimetics with: short - acting (fenoterol, salbutamol), medium - acting (formoterol), ultra-long - acting (indacaterol), anticholinergics with: short - acting (ipratropium bromide), long - acting (aclidiniu) ultra-long - acting (tiotropium, glycopyrronium, umeclidinium) and methylxanthines (aminophylline), as well association of beta-2-adrenomimetics and anticholinergics (ipratropium + fenoterol, formoterol + aclidiniu, indacaterol+ glycopyrronium, vilanterol + umeclidinium).

*Conclusions.* General practitioner, prescribe monocomponents or combined formulations of bronchodilators for the treatment of COPD. Effective and safe pharmacotherapy requires good control of the symptoms and side effects of these drugs.

**Key-words:** bronchodilators, chronic obstructive pulmonary disease, beta 2 -adrenomimetics, anticholinergics, methylxanthines.

**Резюме. Эффективность и безопасность бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких**

*Введение.* Основными целями фармакологического лечения хронической обструктивной болезни легких являются снижение симптомов и риска. Бронходилататоры, которые играют центральную роль в лечении хронической обструктивной болезни легких, обеспечивают улучшение функции легких, уменьшение симптомов и обострений.

*Материалы и методы.* На основании Государственного реестра лекарственных средств были определены зарегистрированные в стране бронходилататоры, а при анализе литературы были определены критерии эффективности и безопасности.

*Результаты.* В Республике Молдова зарегистрированы бета-2-адреномиметики: короткого (фенотерол, салбутамол), среднего (формотерол), сверхдлинного действия (индакатерол), М-холиноблокаторы короткого (ипратропий), длительного (аклидиний) и сверхдлительного действия (тиотропий, гликопирон) и метилксантины (ами-

нофиллин), а также комбинированные препараты бета-2-адреномиметиков и М-холиноблокаторов (ипратропий + фенотерол, формотерол + аклидиний, индакатерол + гликопирон, вилантерол + умеклидиний).

**Выводы.** Практикующие врачи, располагают бронходилататорами в виде монопрепаратов или комбинаций для лечения хронической обструктивной болезни легких. Адекватный контроль симптомов и побочных эффектов бронходилататоров позволит проводить эффективную и безопасную фармакотерапию.

**Ключевые слова:** бронходилататоры, хроническая обструктивная болезнь легких, бета-2-адреномиметики, М-холиноблокаторы, метилксантинны.

**Introducere.** Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) constituie cauza a 3-4 cazuri de morbiditate și mortalitate cu o prevalență globală de 251 mln de cazuri. Incidența variază în diferite regiuni, precum în Asia prevalența a fost estimată de 6,2%, în Japonia - de 8,6%, în Coreea - de 13,4%, Rusia - de 15,3%, iar în Republica Moldova - de 138,9 la 100000 populație adultă [1, 3, 11, 13, 20, 22, 24].

Baza farmacologică a tratamentului patogenetic al BPOC prevede reducerea tonusului bronhiilor și a inflamației. Înlăturarea bronhoconstricției este realizată prin utilizarea bronhodilatatoarelor din grupul beta-2-adrenomimeticelelor (BAM), M-colinoblocantelor (MCB), blocantelor receptorilor adenozinici/inhibitorii fosfodiesterazei (metilxantantinele-MX). Bronhodilatatoarele rămân veriga principală în tratamentul pacienților cu BPOC pentru jugularea crizelor, prevenirea și controlul sistematic a simptomelor, ameliorarea calității vieții. Ele sunt capabile să crească rezistența la efort fizic, să reducă numărul de exacerbări și spitalizări. Selectarea bronhodilatatoarelor depinde de disponibilitatea medicamentelor, răspunsul individual al pacientului la reducerea simptomelor și manifestările efectelor nedorite. Asocierea bronhodilatatoarelor din diferite grupe poate crește eficacitatea clinică și reduce riscul de reacții adverse în comparație cu o creștere a dozei unui medicament individual [1, 2, 4, 6, 9, 12, 13, 14, 17, 21, 22, 23].

Medicina personalizată presupune controlul adecvat al simptomelor la pacienții cu BPOC pentru aprecierea evoluției maladiei în scopul reducerii simptomelor la moment și riscurilor ulterioare. Aprecierea simptomelor (dispneea, tusea, eliminarea sputei, toleranța la efort fizic, calitatea vieții) trebuie considerată o măsură de rutină și o țintă a terapiei de durată. Dispneea (apreciată după scalele CAT, BCSS, CCQ, mMRC, BDI etc.) corelează cu frecvența acutizărilor, toleranța la efortul fizic, numărul de acutizări și spitalizări și supraviețuirea pacienților. Tusea matinală cu eliminarea unei cantități mai mari de spută corelează cu frecvența acutizărilor și administrarea preparatelor pentru ameliorarea simptomelor în timpul zilei. Toleranța la efort fizic (apreciată după testul mersului de 6 min., utilizarea maximă a O<sub>2</sub> la picul efortului) se consideră factor de pronostic în BPOC. Frecvența

utilizării BAM reprezintă un indicator al eficacității terapiei efectuate [2, 4, 7, 12, 18, 20, 21].

**Materiale și metode.** În baza Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor s-au determinat bronhodilatatoarele disponibile în țară, iar prin analiza literaturii de specialitate s-au elucidat criteriile de eficacitate și inofensivitate.

**Rezultate și discuții.** În baza analizei Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor s-a constatat că în republică sunt înregistrate bronhodilatatoare din BAM, MCB și MX, precum și preparate combinate. Astfel, din BAM medicii practicieni dispun de preparate cu durată scurtă, medie și ultra-lungă de acțiune (*tab.1*).

Eficacitatea BAM în BPOC este determinată de relaxarea bronhiilor, preponderent de calibrul mic, micșorarea reactivității bronhiilor, creșterea transportului mucociliar, diminuarea infiltrării neutrofile, reducerea adeziunii microorganismelor la epitelium, influențarea remodelării bronșice și majorarea producerii surfactantului. S-a demonstrat, de asemenea, rolul efectului antiinflamator, micșorarea eliberării de histamină și altor substanțe proinflamatorii din mastocite, produsă de reacția Ag-Ac, reducerea rezistenței pulmonare și ameliorează probele spirometrice și funcția ventilatorie a plămânilor. Aceste efecte benefice sunt argumentate prin concretizarea localizării și funcțiilor beta-2-adrenoreceptorilor în plămâni. Astfel, stimularea receptorilor localizați în căile respiratorii este responsabilă: în musculatura netedă-de relaxarea la toate nivelele, inhibarea proliferării; în epitelium-de stimularea transportului ionilor, creșterii activității cililor și transportului mucociliar; în glandele seroase, celulele Klarc-de intensificarea secreției; în terminațiile colinergice-de micșorarea eliberării acetilcolinei; în terminațiile senzoriale - de reducerea secreției neuropeptidelor. Excitarea beta-2-adrenoreceptorilor din celulele inflamatoare determină micșorarea eliberării mediatorilor din mastocite și eozinofile și a citokinelor din T-limfocite [5, 13, 15, 22].

Studiile recente au relevat că BAM constau din R și S-izomeri în raport 50/50. Referitor la efectul bronholic R-izomerul este de 20-100 ori farmacologic mai activ, iar S-izomerul poate determina acțiune proinflamatoare, majorarea hiperreactivității

Tabelul 1.

## Beta-adrenomimeticele înregistrate în Republica Moldova

Denumirea comună internațională	Sinonimele	Denumirea comună internațională	Sinonimele (statutul: O-original; G-generic)
Utilizate în practica medicală		Înregistrate în Republica Moldova	
<b>Beta-2-AM de durată scurtă (4-6 ore):</b>			
Salbutamol	Proventil, Ventolin, ProAir	Salbutamol	Ventolin (O), Nebutamol (G), Ventacort (G), Salbutamol (G), Salbutamol-BP(tab.) (G);
Fenoterol	Berotec (O), Паргусистен, Airum, Dosberotec, Partusisten, Segamol	Fenoterol	Berotec (O)
Terbutalină	Bricanyl (O), Arubendol, Asthmasian, Betasmac, Bricalin, Brican, Bricar, Dracanyl, Spiranyl, Terbasmin, Terbutol, Tergil		
<b>Beta-2-AM de durată medie (lungă) (12 ore):</b>			
Salmeterol	Serevent (O), Salmeter		
Formoterol	Perforomist, Oxis, Foradil	Formoterol	Forales
Clenbuterol	Spiropent (O), Clembumar, Contrasasmin, Venticil, Ventipulmin Dilaterol,	Clenbuterol(tab.)	
<b>Beta-2-AM de durată ultra-lungă (24 ore):</b>			
Indacaterol	Arcapta onbrez breezhaler (O)	Indacaterol	Onbrez Breezhaler (O)
Olodaterol	Stiverdi		
Arformoterol	Brovana		

bronhiilor, bronhospasm și o metabolizare mai lentă. Unele preparate, precum levalbuterol, conțin doar R-izomerul, cu o eficacitate în doza de 25% din cea a salbutamolului racemat [15, 22].

Un rol prioritar în tratamentul BPOC revine BAM de durată ultra-lungă. Indacaterol, înregistrat și în Republica Moldova, este primul BAM de durată ultra-lungă înregistrat pentru tratamentul BPOC. Preparatul manifestă efect antiinflamator și antitumoral, inhibă activitatea factorului nuclear NF-kB și a metaloproteinazei MMP-9 ce diminuează procesul inflamator în plămâni, crește responsivitatea la BAM de durată scurtă. Olodaterolul, datorită perioadei latente mici de debut al acțiunii, prezenței efectului antiinflamator și antifibrotic, a demonstrat eficacitate și inofensivitate în tratamentul de durată a formelor grave de BPOC. Vilanterolul a manifestat o selectivitate mai mare pentru beta-2-receptori, un debut rapid al acțiunii și o durată de 24 ore cu ameliorarea funcțiilor respiratorii la o administrare pe zi [13, 22, 23].

Criteriile de inofensivitate a BAM constituie o parte indispensabilă a farmacoterapiei raționale a BPOC. În acest context este necesară monitorizarea

reacțiilor adverse, ce va determina complianța pacientului la tratament. Printre reacțiile adverse se pot menționa: tahicardia și aritmii (fibrilația atrială, tahicardia sinusală, tahicardia ventriculară); ischemia miocardului (până la infarct miocardic); deschiderea canalelor de K<sup>+</sup> cu hipokaliemie și creșterea intervalului QT cu aritmii fatale (torsade de vârf); vasodilatație cu micșorarea tensiunii arteriale diastolice și colaps; dereglarea relaxării diastolice a miocardului; agitație, neliniște, anxietate, cefalee, amețeli; tremorul fin al degetelor mâinilor; toleranță; micșorarea saturației cu oxigen a sângelui arterial; greață, vomă, constipație; distrucția epitelului ciliat; creșterea cantității de acizi grași și a secreției insulinei [15, 22].

Studiul înregistrării MCB ca bronhodilatatoare în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor a demonstrat că medicii practicieni dispun de preparate de durată scurtă, medie și ultra-lungă, în majoritate acestea fiind medicamente originale (tab.2).

Eficacitatea MCB în tratamentul BPOC este determinată de: dilatarea bronhiilor cu diametru mare și mediu; inhibarea eliberării mediatorilor din mastocite; preîntâmpinarea la utilizarea îndelungată a hiper-

Tabelul 2.

## M-colinoblocantele înregistrate în Republica Moldova

Denumirea comună internațională	Sinonimele	Denumirea comună internațională	Sinonimele (statutul: O-original; G-generic)
Utilizate în practica medicală		Înregistrate în Republica Moldova	
<b>M-CB de durată scurtă (4-6 ore):</b>			
Ipratropiu	Atrovent (O), Itrop, Normosecretol, Ipramol, Flomax, Ipravent, Truvent, Arutropid, Troventola	Ipratropiu	Ipravent (G)
Oxitropiu	Ventilat		
<b>M-CB de durată medie (lungă) (12 ore):</b>			
Aclidiniu	Tudorza	Aclidiniu	Bretaris (O)
<b>M-CB de durată ultralungă (24 ore):</b>			
Tiotropiu	Spiriva	Tiotropiu	Spiriva (O)
Glicopiriniu	Seebri (O)	Glicopiriniu	Seebri (O)
Umeclidiniu	Icrușe elipta (O)	Umeclidiniu	Icrușe elipta (O)

trofiei musculaturii netede a bronhiilor și hiperplaziei glandelor mucoasei bronșice; potențarea efectului BAM; efect bronhodilatator fără diminuarea secreției bronșice ce poate determina creșterea vâscozității sputei și reducerea transportului mucociliar [13, 15].

O atenție deosebită prezintă MCB cu durată ultra-lungă, care manifestă selectivitate înaltă și disociază lent de  $M_3$ -colinoreceptorii din bronhii, un debut mai rapid al efectului, posedă efect antiinflamator, reduc rata exacerbărilor în BPOC și au potențialul de a stopa parțial progresia bolii și de a reduce mortalitatea. Tiotropiu interacționează cu  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  colinoreceptorii cu o disociere rapidă cu  $M_2$ , dar lentă cu  $M_1$ , și  $M_3$  colinoreceptorii, efectul durează 24 ore, reduce semnificativ simptomele, numărul de acutizări și spitalizări, ameliorează calitatea vieții și micșorează incidența reacțiilor adverse cardiovasculare. Umeclidiniu se caracterizează printr-o afinitate mare față de  $M_3$ -receptori; acțiune mai rapidă și mai lungă. M-colinoblocantele de durată ultra-lungă sunt recomandate pacienților cu simptomatologie bogată, risc de acutizări și în orice stadiu de BPOC [7, 13, 15, 19, 22, 23].

Analiza bronhodilatatoarelor combinate înregistrate în Republica Moldova a relevat că medicii practicieni dispun de preparate de durată scurtă, medie și ultra-lungă în marea majoritate acestea fiind medicamente originale (tab. 3).

Asocierea MCB și BAM este avantajoasă deoarece: influențează toate segmentele arborelui bronșic; înlătură bronhospasmul prin suprimarea sistemului parasimpatic și activarea celui simpatic; efectul apare

rapid și are o durată lungă; nu dereglează eliminarea mucusului și sputei (chiar pot să o facă mai fluidă); nu dezvoltă tahifilaxie. La pacienți cu BPOC se poate constata un răspuns variat la MCB și BAM în funcție de predominanța receptorilor beta-adrenergici sau colinergici. Combinația dintre cele două poate rezolva problema unei astfel de variații, datorită efectelor sinergice între ele. Aceste combinații sunt mai frecvent recomandate în cazurile severe sau foarte severe de BPOC [5, 6, 13, 16].

Metilxantinele ocupă un loc minor în ponderea tratamentului BPOC, dar reprezintă un grup de preparate frecvent prescrise de medici și preferate de pacienți datorită accesibilității. Printre preparatele metilxantinele menționăm cele cu durată scurtă (teofilina, aminofilina) și retard, cu durată de 12 ore (teodur, teotard, retafilin, durofilin, unilair, teograd, teoppec, teobilong theo SR spofilin retard) și 24 ore (teodur-24, unifil, eufilong, dilatran). Mecanismele de acțiune ale MX se reduc la: inhibare neselectivă a fosfodiesterazei (îndeosebi III și IV); blocarea receptorilor adenozinici (A1 și A2); inhibarea fosfoinozitolid-3-kinazei; blocarea influxului Ca în musculatura netedă; activarea histon-deacetilazelor (enzime implicate în reglarea expresiei genelor). Eficacitatea MX se explică prin: bronhodilatație directă musclopă; ameliorarea respirației prin stimularea centrilor bulbari; stimularea clearance-ului mucociliar; creșterea contractilității diafragmului cu atenuarea senzației de oboseală la respirație; atenuarea senzației de dispnee și majorarea toleranței la efortul fizic; efect

Tabelul 3.

## Bronhodilatatoarele combinate înregistrate în Republica Moldova

Denumirea comună internațională	Sinonimele	Denumirea comună internațională	Sinonimele (statutul: O-original; G-generic)
Utilizate în practica medicală		Înregistrate în Republica Moldova	
<b>Beta-2-AM + M-CB de durată scurtă (4-6 ore):</b>			
Ipratropiu+salbutamol			
Ipratropiu+fenoterol	Berodual (O)	Ipratropiu+fenoterol	Berodual (O)
<b>Beta-2-AM + M-CB de durată medie (lungă) (12 ore):</b>			
Formoterol+aclidiniu	Genuair (O)	Formoterol+aclidiniu	brimica genuair (O)
<b>Beta-2-AM + M-CB de durată ultralungă (24 ore):</b>			
Indacaterol+glicopiriniu	Breezhaler (O) Neohaler (G) Utibron	Indacaterol+glicopiriniu	Ultibro breezhaler (O)
Vilanterol+umeclidiniu	Elipta (O) Anoro	Vilanterol+umeclidiniu	Elipta (O)
Tiotropiu+olodaterol	Respimat (O) Stiolto		
Glicopiriniu+formoterol	Bevespi		

antiinflamator la nivelul mucoasei bronșice; ameliorarea circulației și capacității de efort [ 8, 10].

Metilxantinele se caracterizează printr-o toxicitate dependentă de concentrație. Printre reacțiile adverse se pot constata: la concentrații serice de 15-20 μg/ml - anorexie, greață, vomă, gastralgii (datorită acțiunii iritante și centrale); senzații de palpitații, tremor, amețeli, cefalee, dereglări de somn; la concentrații 20-35 μg/ml: tahicardie marcată, tahiaritmii, hiperventilație, gastralgii, activarea ulcerului, insomnie,

neliniște, cefalee, excitație, greață, vomă, accese de convulsii; la concentrații peste 35 μg/ml: simptome de hipoxie a creierului, inhibiție, convulsii, aritmii cardiace, insuficiență cardio-pulmonară, hiperglicemie [8, 10].

**Concluzii.** În republică sunt înregistrate bronhodilatatoarele din grupul BAM, MCB, MX și combinate, care permit medicilor de a efectua o farmacoterapie rațională cu o monitorizare minuțioasă a eficacității și inofensivității bronhodilatatoarelor.

### Bibliografie

1. Ariel A. et al. *Inhaled therapies in patients with moderate COPD in clinical practice: current thinking*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 45–56.
2. Beeh K.M. *The Role of Bronchodilators in Preventing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016. Oct;79(4):241-247.
3. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Protocol clinic național, 2019, 69p.
4. Crisafulli E. Et al. *Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review*. Multidiscip Respir Med. 2018; 13: 36.
5. D'Urzo AD. et al. *New developments in optimizing bronchodilator treatment of COPD: a focus on glycopyrrolate/formoterol combination formulated by co-suspension delivery technology*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Sep 7;13:2805-2819.
6. Ficker J.H., RabeK.F., Welte T. *Role of dual*

*bronchodilators in COPD: A review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium*. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2017, August; 45: 19-33.

7. Jenkins C. *Barriers to achieving asthma control in adults: evidence for the role of tiotropium in current management strategies*. Ther Clin Risk Manag. 2019; 15: 423–435.

8. Journey J.D., Bentley T.P. *Theophylline Toxicity*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. 2018 Dec 6. Last Update: December 6, 2018.

9. Lakshmi SP, Reddy AT, Reddy RC. *Emerging pharmaceutical therapies for COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jul 21;12:2141-2156.

10. Matcovschi S., Țernă E. *Rolul metilxantinelor în tratamentul bronhopneumopatiei cornice obstructive*. Arta Medica. 2007; 2(23) : 27-29.

11. Montuschi P. et al. *Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-*

based medicine to phenotyping. Drug Discov Today. 2014 Dec;19(12):1928-35.

12. Miravittles M. et al. *Optimal Bronchodilation for COPD Patients: Are All Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonists the Same?* Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018 Jul; 81(3): 198–215.

13. Rhee CK., Yoshisue H., Lad R. *Fixed-Dose Combinations of Long-Acting Bronchodilators for the Management of COPD: Global and Asian Perspectives.* Adv Ther. 2019 Mar;36(3):495-519.

14. Singh D. *New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives.* Br J Clin Pharmacol. 2015 May; 79(5): 695–708.

15. Williams D.M., Rubin B.K. *Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications.* Respiratory Care 2018, June; 63 (6): 641-654.

16. Vanfleteren L. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 3971–3981.

17. Авдеев С.Н. и др. *Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикоидов. Заключение Совета экспертов.* Пульмонология. 2016; 26(1): 65-72.

18. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. *Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.* Терапевтический архив. 2019; 3: 76-85.

19. Айсанов З.Р. и др. *Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений.* Пульмонология. 2017;27(1):13-20.

20. Визель А.А. и др. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии.* Медицинский совет. 2016, №15, с. 6-10.

21. Колонтарева Ю. М., Барабанова Е. Н. *Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ.* Лечащий врач, 2016; 12: 85-90.

22. Синопальников А.И., Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г. *Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких.* Медицинский совет. 2018; 15: 28-37.

23. Синопальников А.И. *Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора.* Медицинский совет. 2018; 15: 96-100.

24. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации.* М., 2016; 69с.

## BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ: INTERCONEXIUNEA GENELOR CANDIDATE ACE CU MANIFESTĂRI CLINICE DE BOALĂ (SINTEZA DE LITERATURĂ)

Anna MOSCOVICIUC<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet., Iurie SIMIONICĂ<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet.  
Irina ȘINCARENCO<sup>2</sup>, , Valentina SCALEȚCHI<sup>1</sup>, dr. în șt. med.

<sup>1</sup> IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

În lucrare este prezentat sumarul literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor consacrate interconexiunii variantelor alele ale genelor candidate ale ACE. În analiza pe tema dată au fost incluse publicațiile din mai mult țări (China, Japonia, Rusia, Marea Britanie, Germania și alte). Informația propusă în sumarul de literatură despre rezultatele elaborărilor științifice căpătate de diferiți autori certifică neidentitatea lor și este una discutabilă. Analizând influența polimorfizmului genei ACE rezultatele sunt contradictorii. Din diferite cercetări reiese, că în BPOC purtătorii alelei D genei ACE au un nivel mai înalt al presiunii pulmonare, iar rezistența fizică a acestor bolnavi este scăzută și boala decurge mai dificil. Lista publicațiilor propuse din bază de informație certifică despre un grad înalt de actualitate în studierea tematicii în cauza. Analiza datelor bibliografice a arătat, că perspectivele și problematica BPOC rareori este legată de dificultățile diagnosticii precoce, particularităților de evoluție și terapiei adecvate, necesitatea includerii unei atenționări din partea cercurilor largi a specialiștilor din domeniul medicinei din lumea întreagă.

Totodată datele altor cercetări ne vorbesc despre lipsa diferențelor semnificative în repartizarea alelelor I și D și evaluării clinice a BPOC. Cercetările genelor candidate ACE în BPOC nu sunt suficiente, iar rezultatele sunt contradictorii.

**Cuvinte-cheie:** Bronhopneumopatia obstructivă cronică, gen ACE, genotip I/D.

**Summary. Chronic obstructive pulmonary disease: the relationship of ACE candidate genes with the clinical manifestations of the disease (article review)**

The article presents a review of the literature, which contains the results of researches devoted to the study of the relationship of allelic variants of candidate ACE genes. The analysis on this issue included publications from different

countries (China, Japan, Russia, Great Britain, Germany, etc.). The information presented in the review of scientific researches, obtained by various authors, certifying their non-identity and subjecting them to discussions. Analyzing the effect of polymorphism of the ACE gene, contradictory results were obtained. From a number of studies, it follows that with COPD in the carrier of the D allele of the ACE gene, a higher level of pulmonary pressure, the physical endurance of these patients is reduced, the disease is more severe. At the same time, data from other studies suggest that there are no significant differences in the distribution of alleles I and D and the clinical course of COPD. Studies of the candidate genes for ACE in COPD are few, their results are contradictory.

**Key-words:** chronic obstructive pulmonary disease, ACE gene, I / D genotypes.

**Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких: взаимосвязь генов-кандидатов ACE с клиническими проявлениями заболевания (обзор литературы)**

В статье представлен обзор литературы, в котором приводятся результаты исследований, посвященные изучению взаимосвязи аллельных вариантов генов-кандидатов ACE. В анализ по данному вопросу были включены публикации из разных стран (Китай, Япония, Россия, Великобритания, Германия и др.). Представленная в обзоре информация о результатах научных разработок, полученная различными авторами, свидетельствуют об их неоднозначности и дискуссионности. При рассмотрении влияния полиморфизма гена ACE получены противоречивые результаты. Из ряда исследований вытекает, что при ХОБЛ у носителя аллеля D гена ACE, более высокий уровень легочного давления, физическая выносливость этих больных снижена, заболевание протекает тяжелее. В тоже время, данные других исследований говорят об отсутствии достоверных различий в распределении аллелей I и D и клинического течения ХОБЛ. Исследования генов-кандидатов ACE при ХОБЛ немногочисленны, их результаты противоречивы.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ген ACE, генотипы I/D, клиническая картина.

**Introducere**

Bronhopneumopatie obstructiva cronică (BPOC) este o boală a sistemului bronhopulmonar cu o vază răspândire, care conduce la reducerea calității vieții, invalidizării și la moarte precoce [32]. Conform pronosticului Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) răspândirea BPOC continuă neconținut să crească. Conform datelor „Cercetărilor prejudiciului global în urma bolilor” BPOC către anul 2030 va trece pe locul 3 ca cauză a decesului [6, 27]. BPOC este o boală cronică, ecologic mediată, inflamatorie a sistemului respirator. La persoanele predispușe ca rezultat a expoziției inhalatorii îndelungate a aerourilor are loc dezvoltarea unor procese morfopatologice consecutive în perețele bronșic și a țesutului pulmonar, care conduc la formarea BPOC [19].

Ne cătând la unele succese în diagnosticul și tratamentul bolnavilor cu BPOC, cerințele de cunoaștere a BPOC au fost și continue să fie la un nivel destul de avansat. Precum demonstrează practica clinică medicului pneumolog este necesar de a tinde spre noi cunoștințe reieșind din faptul că anual apar informații noi. Din diversitatea de publicații în diagnostică, tratament și profilaxie un loc aparte îl ocupă cercetările ce reflectă date actuale despre mecanismele genetice a BPOC. Un rol incontestabil în dezvoltarea BPOC îl are predispunerea ereditară și sistemul complicat de interconexiune a genotipurilor I/D gene ACE și a mediului.

În ultimii ani un spectru larg de cercetări au fost consacrate aportului factorilor genetici în formarea particularităților de evoluție a BPOC. A fost demon-

strată legătura variantelor polimorfe a unor gene-candidate cu particularitățile clinice de evoluție a BPOC. În particular variantele alele genei ACE se asociază cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar [16, 25]. Informația despre interconexiunea frecvenței alelei genei ACE și caracterului evoluției tabloului clinic la momentul actual se află în stadiu de acumulare.

Toate cele expuse mai sus au determinat raționamentul alcătuirii sumarului analitic a surselor bibliografice în care este elucidată determinarea genetică a particularităților evoluției BPOC.

**Scopul.** A prezenta informația despre răspândirea și interconexiunea variantelor de alele genelor ACE cu manifestările clinice ale BPOC.

**Materiale și metode.**

Pentru realizarea obiectivului trasat a fost studiată literatura contemporană relatată în PubMed, Raportul grupei de lucru a OMS și Institutului Național a cordului, plămânilor și sângelui (SUA); Strategia globală, diagnosticul, tratamentul și profilaxia BPOC (GOLD) [2] referitor la răspândirea și interconexiunea variantelor de alele genelor ACE cu manifestările clinice ale BPOC.

Cercetarea literaturii s-a efectuat după cuvinte cheie: boala obstructivă cronică, genotipuri I/D genei ACE, evoluție clinică. Au fost selectate articole publicate între anii 2000-2018, perioada când cercetarea componentei genetice a BPOC genei ACE a fost efectuată mai intensiv.



## Rezultate.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică prezintă un exemplu clasic de boală multifactorială în dezvoltarea BPOC. O importanță aparte o au factorii de mediu exterior și cei genetici [2, 23, 32]. Din factorii de mediu exterior mai importanți în plan de dezvoltare BPOC se consideră fumatul. Însă apariția simptomelor certe a obstrucției căilor respiratorii, care conduc la dezvoltarea BPOC se observă la 20-25% fumători ceea ce indică asupra unui rol important în dezvoltarea bolii și a altor factori precum sunt cele genetice [8, 17, 25, 33].

În lucrările lui Busquets X. et al. [1] se demonstrează că din 151 de bărbați fumători doar la 74 s-a dezvoltat BPOC ( $62 \pm 2$  ani;  $FEV_1 - 44,4 \pm 6\%$ ) în rest (77 pacienți) funcția respiratorie a fost în limitele normei. Un factor prioritar ale cercetării date a fost predominarea purtătorilor alelei D gene ACE în evoluția gravă a BPOC. Una din complicațiile importante a BPOC o constituie dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În BPOC hipertensiunea pulmonară se determină la 25-40% pacienți și condiționează evoluția clinică și pronosticul bolii, deteriorează calitatea vieții, conduce la invalidizarea precoce și a deceselor premature a pacienților [13, 14, 18, 24, 26, 29, 30].

În ultimul deceniu în formarea hipertensiunii pulmonare secundare se atribuie o importanță sporită activării sistemului renin – angiotenzinaldosteronică (RAAS). RAAS constituie un regulator important ale sistemelor organismului, veriga cheie a lui este fermentul enzimei de conversie (angiotensinconversion-enzyme ACE) [11, 20, 21, 31]. Kuzubova N. et al. evoluând interconexiunea dintre polimorfismul genei ACE și răspândirii simptomelor clinice pentru BPOC au ajuns la concluzia că disfuncția endotelială depistată la pacienții cu BPOC corelează cu alela D, iar reacțiile vasculare deteriorate pot să moduleze diferite simptome a BPOC [4].

Cercetarea multicentrică în studierea importanței clinice a polimorfismului genei enzimei de conversie la pacienții cu BPOC s-a efectuat în China [7]. În studiu au participat 2634 pacienți cu BPOC. Aparte a fost evidențiată subgrupa de pacienți cu BPOC (288 pacienți) la care s-a dezvoltat hipertensiunea pulmonară. Un nivel mai sporit al hipertensiunii pulmonare s-a înregistrat la purtătorii genotipului DD a locusului I/D genei enzimei de conversie, în comparație cu purtătorii genotipului II. Date analogice au fost obținute în Japonia în studiul lui Kanazawa H. et al. [3] în care a fost relevată creșterea presiunii medii în artera pulmonară la pacienții cu BPOC purtători ai genotipului DD locusului polimorf genei I/D a genei enzimei de conversie în comparație cu purtătorii genotipurilor ID, II.

Este important de a menționa că tenacitatea fizică a pacienților cu BPOC este considerabil redusă la pacienții purtători de alela D [28]. În studiul Tanabe N. et al. [15] a analizat indicele tenacității fizice a pacienților cu BPOC la efectuarea probei de 6 minute. Acest indice a fost mult mai redus la purtătorii D-alele în comparație cu alela I. S-a atras atenția asupra înrăutățirii marcate de supraviețuire la pacienții cu BPOC purtători de alela D. Rezultate asemănătoare au fost căpătate în lucrarea Pabst S. et al. [9]. Pentru studierea influenței polimorfismului genei de conversie asupra evoluției BPOC pacienții au fost împărțiți în 2 grupe: 1) cu evoluție stabilă a bolii – mai puțin de 3 spitalizări în ultimii 3 ani și 2) evoluție nestabilă a BPOC – mai mult de 3 spitalizări în ultimii 3 ani. În modelul dominat (II, ID, DD) s-a constatat o interconexiune mai distinctă dintre alela I și evoluție stabilă a BPOC. Această presupune o evoluție mai ușoară și stabilă a bolii care a avut loc în alela I gena ACE.

Simsek S. et al. [12] studiind polimorfismul genei ACE au relevat o dezvoltare mai frecventă a BPOC în genotipul DD în comparație cu II.

În timpul studierii influenței genotipurilor I/D genei ACE asupra evoluției clinice a BPOC au fost evidențiate diferite puncte de vedere. Conform datelor Yildiz P. et al. [17] rezultatele cercetărilor efectuate confirmă despre lipsa diferențelor semnificative în distribuirea I și D alele în grupele de pacienți cu BPOC și BPOC complicate cu hipertensiune pulmonară. Li W. et al. [5] au depistat că alela D a genei ACE poate fi un marker genetic pentru dezvoltarea BPOC la asiatici în comparație cu europenii.

Conform datelor Shaw J.G. et al. [10] obținute în rezultatul cercetărilor a 580 pacienți cu BPOC a fost depistată o evoluție mai gravă a bolii care se manifestă prin indici  $FEV_1$  mai reduși la purtătorii genotipului genei ACE comparativ cu DD genotip. Cercetarea genelor candidate ACE în BPOC sunt la început de cale, iar rezultatele sunt contradictorii [22].

## Concluzie

Analiza informației din sursele publicate a diferitor autori a arătat, că în momentul de față cercetările științifice, ce țin de studierea interconexiunii variantelor alelelor a genelor candidate ACE cu manifestări clinice de BPOC sunt direcții prioritare în dezvoltarea medicinei respiratorii. Despre sporirea preocupărilor față de tema marcată ne certifică numărul și calitatea publicațiilor. Luând în considerare accesul multisectorial față de problematica BPOC sumarul literaturii propus ne dă temei a presupune că informația ce se conține în el va atrage atenția nu doar a medicilor pneumologi, dar și va contribui la creșterea nivelului de cunoștință a specialiștilor din alte domenii ale medicinei.

### Bibliografie

1. Busquets X., MacFarlane N.G., Heine-Suñer D., Morlá M., Torres-Juan L., Iglesias A., Lladó J., Sauleda J., Agustí A.G. *Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2007; 2(3):329-34.
2. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018 report. – Mode of access: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
3. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. *Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study*. *Thorax*, 2003 Jul; 58(7):629-31.
4. Kuzubova N.A., Chukhlovin A.B., Morozova E.B., Totolian A.A., Titova O.N. *Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD*. *Respiratory Medicine*, 2013; 107(8):1217-21. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.025>
5. Li W., Lan F., Yan F., Shen H. *Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism is associated with COPD risk in Asian population: evidence from a meta-analysis*. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2013 Feb; 10(1):35-39. Doi: 10.3109/15412555.2012.727047. Epub 2012 Dec 28.
6. Lopez D., Shibuya K., Rao C. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27(2):397-412.
7. Ma Y., Tong X., Liu Y., Liu S., Xiong H., Fan H. *ACE gene polymorphism is associated with COPD and COPD with pulmonary hypertension: a meta-analysis*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018 Aug 13; 13:2435-46. Doi: 10.2147/COPD.S168772.
8. Mlak R., Homa-Mlak I., Powryzek T., Mackiewicz B., Michnar M., Krawczyk P., Dziedzic M., Rubinsztajn R., Chazan R., Milanowski J., Małeczka-Massalska T. *Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease*. *Arch. Med. Sci.*, 2016; 12(2):279-87. Doi: 10.5114/aoms.2015.50757.
9. Pabst S., Theis B., Gillissen A., Lennarz M., Tuleta I., Nickenig G., Skowasch D., Grohé C. *Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur. J. Med. Res.*, 2009 Dec 7; 14 Suppl. 4:177-81.
10. Shaw J.G., Dent A.G., Passmore L.H., Burstow D.J., Bowman R.V., Zimmerman P.V., Fong K.M., Yang I.A. *Genetic influences on right ventricular systolic pressure (RVSP) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *BMC Pulm. Med.*, 2012 Jun. 13; 12:25. Doi: 10.1186/1471-2466-12-25.
11. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. *Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease*. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012 Oct; 123(8):487-98. Doi: 10.1042/CS20120081.
12. Simsek S., Tekes S., Oral D., Turkyilmaz A., Isik B., Isik M.R., Akkoc H. *The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease*. *Genet. Mol. Res.*, 2013 Apr. 25; 12(2):1392-8. Doi: 10.4238/2013.April.25.10.
13. Smith M.C., Wrobel J.P. *Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD*. *Intern. Journ. of COPD*, 2014; 9:871-88.
14. Suylen R.J. van, Wouters E.F., Pennings H.J., Cheriex E.C., Pol P.E. van, Ambergen A.W., Vermelis A.M., Daemen M.J. *The DD Genotype of the Angiotensin Converting Enzyme Gene Is Negatively Associated with Right Ventricular Hypertrophy In Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159:1791-5.
15. Tanabe N., Amano S., Tatsumi K., Kominami S., Igarashi N., Shimura R., Matsubara H., Kasahara Y., Takiguchi Y., Kuriyama T. *Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circ. J.*, 2006 Sep; 70(9):1174-9.
16. Tkáčová R., Joppa P., Stančák B., Šalagovič J., Mišíková S., Kalina I. *The link between angiotensin-converting genotype and pulmonary artery pressure in patients with COPD*. *Wien Klin Wochenschr*, 2005; 117/5–6:210-4. Doi: 10.1007/s00508-005-0333-z.
17. Yildiz P., Oflaz H., Cinec N., Erginel-Ünaltunac N., Erzençin F., Yilmaza V. *Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthases enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD*. *Respiratory Medicine*, 2003; 97(12):1282-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.06.001>.
18. Авдеев С.Н. *Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких*. *Consilium medicum*, 2004; 6(1):14-17.
19. Айткулова А.М., Акпарова А.Ю. *Роль полиморфизма генов в развитии хронической обструктивной болезни легких*. Сборник Евразийского Национального Университета. Астана, 2013; 10-12.
20. Альтшулер Б.Ю., Ройтман А.П., Федорова Т.А., Новоженев В.Г., Белков С.А., Гордеев М.Н., Яровая Г.А., Устинов А.А. *Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента при пневмонии и хронических обструктивных болезнях легких*. *Терапевтический архив*, 2003; 3:36-40.
21. Демикова О.В., Дегтярева С.А., Серебряная Б.А. *Оценка эффективности длительного применения эналаприла в комплексной терапии хронического легочного сердца*. *Клиническая медицина*, 2003; 7:32-36.
22. Ёлшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Шаханова И.А., Титова О.Н. *Роль ангиотензин-превращающего фермента при хронической обструктивной болезни легких*. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*, Т. XXIV, 2017; 3:65-70.
23. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. *Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких*. *Русский медицинский журнал*, 2018; 10(1):11-14.
24. Максимов В.В., Буторов И.В., Буторов С.И.

Клиническая эффективность курсовой и длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006; 6:20-24.

25. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. *Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких.* Пульмонология, 2013; 1:32-37.

26. Неклюдова Г.В. *Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом.* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 47 с.

27. Огородова Л.М., Черняк Б.А., Козина О.В., Фрейдин М.Б., Трофименко И.Н., Куликов Е.С., Селиванова П.А. *Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы.* Пульмонология, 2013; 1:5-11.

28. Рыскова А.А., Даутова А.З., Галикеева Г.Ф., Воробьева Е.В., Горбунова В.Ю., Шамратова В.Г. *Особенности кислородтранспортной системы организма у лиц с разными полиморфными вариантами гена анги-*

*отензин-превращающего фермента.* Фундаментальные исследования, 2014; 3-4:755-758.

29. Сарыбаев А.Ш. *Клинико-функциональная характеристика и принципы лечения высокогорной легочной гипертензии.* Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Бишкек, 2002. 48 с.

30. Уклистая Т.А., Галимзянов Х.М., Полунина О.С., Перова Н.Ю., Уклистая Е.А. *Анализ ассоциации полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы с легочной гипертензией у больных хронической обструктивной болезнью легких.* Современные проблемы науки и образования, 2015; 4. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21003>.

31. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Устинов А.А., Ройтман А.П., Рыбакова М.К. *Активность ангиотензинпревращающего фермента в клиническом течении и формировании легочного сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких.* Клиническая медицина, 2006; 4:31-34.

32. *Хроническая обструктивная болезнь легких.* Монография /ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.

33. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. *Полиморфизм гена ADRB<sub>2</sub>; роль в предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких.* Пульмонология, 2013; 2:5-9.

## BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ CA CAUZĂ DE INCAPACITATE TEMPORARĂ DE MUNCĂ

Diana CONDRĂȚCHI, Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cerc.  
Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

e-mail: diana7.7@mail.ru

### Rezumat

*Scopul:* Evaluarea asocierii BPOC cu incapacitatea temporară de muncă.

*Materiale și metode:* Analiza publicațiilor științifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE, etc.).

*Rezultate și concluzii:* BPOC este cauză principală a morbidității și dizabilității la nivel mondial, ceea ce duce la daune socio-economice semnificative. Pentru evaluarea maladiei, prognosticului clinic și al capacității de muncă, respectiv pentru determinarea termenilor optimali ai incapacității temporare de muncă, este necesară examinarea completă și la timp a pacienților.

**Cuvinte-cheie:** BPOC, exacerbare, incapacitatea temporară de muncă, criteriile, termenii orientativi, expertiza.

### Summary. Chronic obstructive pulmonary disease as a cause of temporary disability

*Purpose:* Assess the association of COPD with temporary disability.

*Material and methods:* Analysis of scientific publications selected from medical information databases (MEDLINE, EMBASE, etc.).

*Results and conclusion:* COPD is the leading cause of morbidity and disability worldwide, which leads to significant socio-economic damage. To assess the disease, clinical and labor prognosis, determine the optimal timing of temporary disability, you need a timely comprehensive examination of patients.

**Key-words:** COPD, exacerbation, temporary disability, criteria, indicative dates, expertise.

**Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких как причина временной нетрудоспособности**

*Цель:* Оценить связь ХОБЛ с временной нетрудоспособностью.

**Материал и методы:** Анализ научных публикаций, отобранных из баз данных медицинской информации (MEDLINE, EMBASE и др.).

*Результаты и выводы:* ХОБЛ на сегодня ведущая причина заболеваемости и нетрудоспособности по всему миру, которая ведет к значительному социально-экономическому ущербу. Для оценки заболевания, клинического и трудового прогноза, определения оптимальных сроков временной нетрудоспособности, необходимо своевременное комплексное обследование больных.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, обострение, временная нетрудоспособность, критерии, ориентировочные сроки, экспертиза.

**Introducere.** Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una dintre cele mai semnificative și răspândite patologii ale sistemului respirator. Conform rezultatelor studiului epidemiologic GARD (Global Alliance against Respiratory Diseases/Alianța globală pentru combaterea bolilor respiratorii cronice), la pacienții care au prezentat simptome respiratorii sau factori de risc, criteriile spirometrice sugestive pentru BPOC au fost apreciate în 21,8% cazuri [39]. BPOC este una din cauzele principale a morbidității și mortalității în întreaga lume, ceea ce duce la impact economic și social semnificativ și în creștere.

**Scopul.** Evaluarea asocierii BPOC cu incapacitatea temporară de muncă.

**Materiale și metode.** Analiza experienței personale, datelor statistice oficiale (www.statistica.md, www.who.int) și publicațiilor științifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE etc.).

**Rezultate și discuții.** BPOC este o boală care poate fi prevenită și tratată, caracterizată prin limitarea persistentă a debitului fluxului aerian, care de obicei progresează și este asociată cu un răspuns inflamator cronic exagerat al plămânilor la acțiunea particulelor sau gazelor patogene. La o serie de pacienți, exacerbările și comorbiditățile pot afecta și agrava severitatea BPOC [9].

Rapoarte limitate privind cheltuielile medicale directe pentru BPOC menționează despre faptul că peste 80% din finanțe alocate pentru BPOC sunt destinate îngrijirilor spitalicești, și mai puțin de 20% pentru îngrijiri de ambulator. S-a constatat că 73% din costuri sunt orientate pentru 10% dintre pacienți cu evoluție severă a maladiei. [9].

Principalele simptome ale BPOC sunt dispnee cronică și progresivă, tuse productivă cu expectorații, expresivitatea cărora poate varia de la o zi la alta [5,

13]. Respirația șuierătoare și gena toracică sunt relativ neobișnuite pentru BPOC, la fel pot varia de la o zi la alta, inclusiv și pe parcursul unei zile.

Conform manifestărilor clinice, se cunosc două faze principale evolutive ale BPOC, și anume, faza cu evoluție controlată (stabilă) și faza cu evoluție necontrolată a maladiei. Evoluția stabilă este o stare când progresia bolii poate fi detectată numai prin observare dinamică a pacientului pe termen lung, iar expresivitatea simptomelor nu se schimbă semnificativ în câteva săptămâni sau chiar luni. Evoluția necontrolată se caracterizează prin exacerbări frecvente, progresia simptomelor clinice și afectarea funcției respiratorii. Intervalul dintre exacerbări ale BPOC se numește remisie, care se caracterizează prin simptome zilnice stabile [31].

În BPOC, este de așteptat la o deteriorare graduală treptată a funcției pulmonare, chiar și pe fundalul unui tratament optimal, iar decizia pacientului de a solicita asistență medicală este de obicei determinată de impactul simptomelor cronice asupra vieții cotidiene sau în cadrul exacerbării.

Conceptul de „exacerbare” a BPOC, prezentat de inițiativa globală privind bronhopneumopatia obstructivă cronică (GOLD 2014), este definită după cum urmează: „un eveniment în cursul natural al bolii, caracterizat printr-o schimbare a nivelului zilnic de dispnee, tuse și/sau spută, care diferă de fluctuațiile cotidiene obișnuite, debutul este acut și poate necesita modificări în tratamentul de fond al bolii” [6].

Exacerbările reprezintă evenimente importante în evoluția bolii, deoarece: afectează negativ calitatea vieții pacientului [14, 26]; agravează simptomele și funcția pulmonară, iar revenirea la nivelul inițial poate dura câteva săptămâni [25]; accelerează ritmul de scădere a funcției pulmonare [4, 12]; sunt asociate cu o mortalitate semnificativă, în special la cei care necesită spitalizare; sunt cauza dizabilității și costu-

rilor socio-economice semnificative [28]. Acestea pot fi declanșate de diferiți factori care se pot suprapune la același pacient. Factorul principal care conduce la exacerbarea procesului este impactul infecțiilor bacteriene și/sau virale ai arborelui bronșic [1, 41].

Pacienții sunt expuși la dezvoltarea exacerbărilor BPOC în mod diferit. Cei care raportează despre două sau mai multe exacerbări ale BPOC per an sunt deseori definiți ca fenotip „pacient cu exacerbări frecvente” [24]. Este importantă înțelegerea că o pondere semnificativă de pacienți cu BPOC sunt supuși exacerbărilor frecvente ale bolii [18, 21, 29, 30].

Semnele fizicale de limitare a vitezei fluxului de aer sunt de obicei absente până în momentul apariției afectărilor semnificative a funcției pulmonare [15, 17]. Odată cu dezvoltarea ultimei, se observă paliditatea tegumentelor sau colorarea în nuanță cenușie (datorată cianozei difuze), prelungirea expirului, participarea musculaturii auxiliare în respirație, apariția fluctuațiilor semnificative ale presiunii intratoracice (colapsul venelor cervicale, retragerea spațiilor intercostale în timpul inspirului, înfundarea spațiilor intercostale în timpul expirului), mărirea diametrului anteroposterior al cutiei toracice.

Spirometria este o metodă obiectivă și accesibilă pentru măsurarea limitărilor fluxului de aer. În timpul spirometriei, se evaluează volumul expirator forțat în prima secundă ( $FEV_1$ ) și capacitatea pulmonară forțată (FVC).

Despre prezența limitărilor cronice a fluxului de aer sau a obstrucției cronice ne sugerează reducerea raportului post-bronhodilațional  $FEV_1/FVC$  sub 70% din valoarea prezisă. În cazul manevrei realizate corect, indicele post-bronhodilatator  $FEV_1$ , permite evaluarea stării permeabilității bronșice și a variabilității acesteia. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că în perioada de exacerbare, spirometria este frecvent dificil de realizat, iar calculurile efectuate nu sunt suficient de precise [11].

Conform datelor bodyplethismografiei, în afară de reducerea fluxului expirator care poate fi evident în timpul exacerbării, se mai poate înregistra creșterea expresivității hiperinflației și „capcanelor de aer”, ceea ce contribuie la creșterea și mai mare a dispneei [20]. Totodată, se depistează dezechilibru al raportului ventilație-perfuzie (VA/Q), ceea ce cauzează hipoxemie severă [2].

Se disting trei grade de severitate a exacerbărilor, și anume ușoare, moderate și severe. În exacerbări ușoare, pacientul necesită fortificare a volumului de terapie care poate fi realizată de sinestătător. În exacerbări cu severitate moderată, pacientul are nevoie de fortificarea volumului de terapie aplicată, urmată de consultația medicului. În caz de exacerbare severă

se produce deteriorare evidentă și/sau rapidă a stării pacientului, cu necesitatea spitalizării.

Într-o serie de cazuri, se mai disting exacerbări foarte severe și extrem de severe a BPOC. În aceste situații, se înregistrează participarea în respirație a musculaturii auxiliare, mișcări paradoxale ale toraceului, apariția sau agravarea cianozei centrale și a edemelor periferice.

Exacerbările contribuie la creșterea frecvenței și numărului spitalizărilor, accelerează reducerea volumului expirator forțat în 1 secundă, în mod semnificativ reduc calitatea vieții, diminuează capacitatea de muncă, sporesc costurile tratamentului, măresc mortalitatea.

Conceptele de boală și de dizabilitate nu sunt identice. Persoana bolnavă nu întotdeauna prezintă criterii de dizabilitate. Medicul determină dizabilitatea unui anumit pacient pe baza criteriilor medicale și sociale a capacității de muncă<sup>1</sup>.

Criteriul medical al dizabilității include diagnosticul clinic complet stabilit în termeni oportuni, cu considerarea modificărilor morfologice, severității și caracterului bolii, prezenței decompensării și stadiilor acesteia, complicațiilor, precum și definiția prognosticului clinic<sup>2</sup> [38]. Criteriul social al capacității de muncă determină prognosticul de muncă pentru o anumită boală, o anumită funcție a pacientului și condițiile sale de muncă.

Decizia de recunoaștere că angajatul prezintă criterii de incapacitate temporară de ași exercita activitatea și obligațiile sale de muncă, sunt bazate pe datele oficiale în documentația medicală primară - notificări care confirmă incapacitatea temporară al pacientului: rezultatele examinării clinice, examenele de laborator și instrumental și, la necesitate, consultații specialiștilor, inclusiv și în dinamică (conform standardelor medicale).

La pacienții cu BPCO fără insuficiență respiratorie, în stadiu de remisie, dizabilitatea poate fi păstrată; pentru acești pacienți este eligibilă o gamă largă de activități în condiții favorabile. Tratamentul acestui grup de pacienți se efectuează în general în condiții de ambulator, fără a perfecta certificatul de concediu medical (numit în unele țări certificat de dizabilitate). Cu toate acestea, odată cu exacerbarea bolii, apare necesitatea de a perfecta astfel de certificat.

<sup>1</sup> Certificatul se eliberează doar în cazurile în care salariatul pierde temporar capacitatea de ași exercita funcțiile și obligațiunile de serviciu.

<sup>2</sup> Diagnosticul clinic complet al BPOC ține cont de severitatea obstrucției bronșice (I-IV), expresivitatea simptomelor clinice (CAT, mMRC, CCQ), grupul clinic (A-D), frecvența exacerbărilor, fenotipul, faza evolutivă, prezența și caracterul complicațiilor, prezența și natura bolilor asociate și complicațiilor.

Criteriile pentru pierderea capacității de muncă în BPOC sunt următoarele: maladie în faza de exacerbare; apariția sau agravarea insuficienței respiratorii și a insuficienței cardiace; apariția complicațiilor acute (insuficiență respiratorie și/sau cardiacă acută, pneumonie, pneumotorace spontan, etc.) [37].

În opinia noastră, ca și incapacitate temporară de muncă la pacienții cu BPOC trebuie interpretată o schimbare reversibilă a stării de sănătate datorată exacerbării bolii, atunci când, pe motiv de dispnee angajatul își pierde temporar capacitatea de a-și îndeplini activitatea și atribuțiile de funcție.

Pacienții cu exacerbări ușoare pot fi tratați în condiții de ambulator. Pacienții cu exacerbări de severitate moderată, de regulă, ar trebui să fie spitalizați în secții specializate.

Indicațiile pentru dirijarea pacienților către secții specializate sunt: creșterea semnificativă a severității simptomelor (de exemplu, apariția dispneei în repaus); lipsa eficacității tratamentului aplicat în ambulator; apariția simptomelor noi (de exemplu, cianoză, edeme periferice); maladii concomitente severe (pneumonie, tulburări de ritm cardiac, insuficiență cardiacă congestivă, diabet, insuficiență renală și hepatică); tulburări de ritm cardiac apărute pentru prima dată; pacient vârstnic și senil; incapacitatea de a oferi asistență medicală calificată în condiții de ambulator; dificultăți de diagnostic [3, 7, 8].

În cazul exacerbărilor severe ale BPOC, pacienții adesea sunt spitalizați în unitatea de terapie intensivă, indicații pentru care servesc: dispnee severă, care nu cedează pe tratament cu bronhodilatatoare; dereglări de conștiință, coma; hipoxemie progresivă, hipercapnie și/sau acidoză respiratorie, în ciuda terapiei cu oxigen și a ventilației neinvazive [7, 8].

Durata incapacității temporare de muncă este influențată de manifestările clinice și particularitățile evolutive a BPOC (de severitatea și frecvența exacerbărilor), gradul de insuficiență respiratorie și cardiovasculară, severitatea tulburărilor obstructive, complicații, boli concomitente, oportunitatea adresării la medic, termeni de spitalizare, eficacitatea tratamentului, vârsta și profesia pacientului.

Stabilirea faptului de incapacitate temporare de muncă are implicații juridice și financiare importante, deoarece garantează cetățeanului eliberarea de la locul de muncă<sup>3</sup> și obținerea indemnizațiilor din fondurile asigurărilor sociale de stat obligatorii. Din acest motiv, în unele țări în suportul medicului au fost elaborate termeni orientativi de incapacitate temporară de muncă pe baza analizelor aprofundate a datelor clinice și statistice (fără considerarea pro-

fesiei/ocupațiilor) pentru cele mai frecvente boli (în conformitate cu rubricile CIM-10)<sup>4</sup>, inclusiv și pentru boli respiratorii.

De exemplu, în Federația Rusă, termenii orientativi de incapacitate temporară de muncă în timpul exacerbării (J 44.8) în cazul bronșitei cronice obstructive constituie 14-20 zile (cu posibilitatea de a referi pacientul pentru expertiza medico-socială ținând cont de condițiile de muncă) [34].

În lucrările dedicate în mod special BPOC, autorii ruși, recomandă alți termeni de incapacitate temporară de muncă ținând cont de gravitatea exacerbării bolii. De exemplu, unii [40] dintre ei consideră că, în exacerbări ușoare termenii de incapacitate de muncă constituie 10-14 zile, în exacerbări moderate - 14-18 zile și exacerbări severă - 28-42 zile. Alții [37] în exacerbări ușoare recomandă o perioadă de incapacitate de muncă de 10-12 zile, pentru exacerbări moderate - 20-21 zile, pentru exacerbări severe - 21-28 zile și pentru exacerbări extrem de severe - mai mult de 28 de zile. Conform opiniei ultimelor, termenii de incapacitate temporară de muncă în cadrul exacerbărilor BPOC, nu depășesc 35 de zile, incluzând termenii de tratament în staționar de până la 23 de zile. În cazul prezenței complicațiilor ale BPOC la pacienții cu boli concomitente ale sistemului cardiovascular, neuropsihic, durata totală a incapacității temporare crește până la 40 de zile, incluzând termenii de tratament în staționar - până la 32 de zile.

Acești termeni sunt comparabili cu durata incapacității temporare de muncă, care au fost recunoscute ca fiind optimale pentru exacerbarea bronșitei obstructive cronice (491,2) încă la mijlocul anilor '90. În cazul insuficienței respiratorii de gradul I-II (apariția dispneei în cazul activităților fizice sporite sau obișnuite), termenii recomandați de incapacitate temporară de muncă în acea perioadă a fost de 14-18 zile. În cazul insuficienței respiratorii de gradul II-III (dispnee la efort fizic obișnuit sau în repaus) perioada de incapacitate temporară a fost de 17-35 de zile [35].

În Republica Belarus, în cazul exacerbării (J 44) bronșitei cronice cu evoluție ușoară, perioada de incapacitate temporară de muncă până nu demult a fost de 8-10 zile, în evoluție moderată a constituit 14-16 zile, în evoluție severă - 16-18 zile, inclusiv 8-10 zile pentru tratament în staționar [36]. În ultimii ani, termenii orientativi de dizabilitate temporară de muncă în timpul exacerbării (J 44) bronșitei astmatice cronice (obstructive) sunt puțin majorate și variază între 15 și 21 de zile [33].

În cazul exacerbării BPOC, savanții din Belarus remarcă faptul că termenii dizabilității temporare de muncă depind de severitatea acesteia. În exacerbare

<sup>3</sup> cu prescripția unui anumit tip de regim medical și de protecție.

<sup>4</sup> în Federația Rusă până în 1999, în conformitate cu rubricile CIM-9.

ușoară, acestea nu depășesc 10 zile, în moderată - sunt de 14-16 zile, și pe fondalul insuficienței respiratorii existente – se majorează până la 16-18 zile. În exacerbari severe, termenii corespunzători sunt de 20-25 de zile, iar în insuficiență respiratorie concomitentă, acestea cresc cu încă 5-7 zile [32].

Ca și criteriu de recuperare a capacității de muncă este menționată revenirea manifestărilor clinice ale bolii, a datelor de laborator și a indicatorilor funcției respiratorii la nivelul inițial.

Prelungirea termenilor de incapacitate temporară de muncă depinde de forma clinică a BPOC, de caracterul evoluției (cu recurențe rare, frecvent recidivantă), de severitatea tulburărilor obstructive, de gradul de tulburări funcționale ale sistemului respirator și cardiovascular, de prezența complicațiilor și a bolilor asociate, precum și de vârstă. De regulă, cu avansarea modificărilor morfologice (pneumoscleroză marcată, emfizem pulmonar etc.), cresc și deficiențele funcționale ale sistemelor respirator și cardiovascular [37].

Termenii minimali și optimați de incapacitate temporară de muncă poartă caracter de recomandare. Creșterea sau reducerea lor semnificativă (cu 30% sau mai mult) ar trebui să servească drept motiv pentru o evaluare obiectivă a calității și eficienței îngrijirii medicale oferite pacientului [42].

În Republica Moldova, durata concediului medical acordat unui pacient pe motiv de BPOC (*din cauza lipsei termenilor aprobați de către ministerul de profil privind dizabilitate temporară pentru cele mai frecvente boli*) este determinat pe baza Protocoloalelor clinice și a Standardelor de diagnostic și tratament aprobate de Ministerul Sănătății [22, 23, 27].

În același timp, procedura de eliberare a concediului medical este reglementată de acte normative, conform cărora certificatul de concediu medical în caz de boală este acordat pacientului pe întreaga perioadă de tratament, până la recuperare<sup>5</sup>, în caz că există indicații pentru reabilitare cu păstrarea capacității de muncă persoanei asigurate [10, 16, 19].

### Concluzie

BPOC reprezintă și azi principala cauză de morbiditate și dizabilitate în întreaga lume, ceea ce duce la impact socio-economic semnificativ. Pentru a determina volumul, locul, termenii pentru abord terapeutic și de recuperare, stabilirea dizabilității temporare și duratei optime a ultimei, este necesară evaluarea oportună completă a pacientului cu evaluarea integrală a impactului BPOC pe un anumit pacient, cu evaluarea prognosticului clinic și a capacității de muncă.

<sup>5</sup> însă pentru o perioadă nu mai mare de 210 de zile.

### Bibliografie

1. Ball P. *Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations*. Chest 1995;108(3):43-52.
2. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. *Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1997;10:1285-91.
3. Celli B.R, MacNee W. and committee members. *Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004, Vol 23, №6, p. 932-946.
4. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. *Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2002;57:847-52.
5. Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ, Jareno J, Miravittles M. *Variability of respiratory symptoms in severe COPD*. Arch Bronconeumol 2012;48:3-7.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. 2006. 149 p.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. 2004. 129 p
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. 2001. 100 p.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. 2019. 155 p.
10. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr. 469 din 24.05.2005 pentru aprobarea Instrucțiunii privind modul de eliberare a certificatului de concediu medical. Publicat: 03.06.2005 în Monitorul Oficial Nr. 77-79 art Nr: 529.
11. Jackson H, Hubbard R. *Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey*. BMJ 2003;327:653-4.
12. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. *Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:358-64
13. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. *Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study*. Eur Respir J 2011;37:264-72.
14. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. *Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interviewbased study*. Chest 2006;130:133-42.
15. Kesten S, Chapman KR. *Physician perceptions and management of COPD*. Chest 1993;104:254-8.
16. Legea Republicii Moldova Nr. 289 din 22.07.2004

privind indemnizațiile pentru incapacitate temporară de muncă și alte prestații de asigurări sociale. Publicat: 10.09.2004 în Monitorul Oficial Nr. 168-170 art Nr: 773.

17. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. *Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1986;134:930-4.

18. Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. *Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2015 Aug;19(8):992-8.

19. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova Nr. 958 din 28.09.2012 cu privire la eficientizarea expertizei incapacității temporare de muncă.

20. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. *Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD*. Eur Respir J 2005;26:420-8.

21. Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, Rossi A, Hutton C, Ashton VL, Stewart R, Bichel K. *Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014 Aug;9:889-904.

22. Protocol clinic național „Bronhopneumopatia obstructivă cronică” (aprobat de Consiliul de Experți al Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (proces verbal nr. din 2019).

23. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Bronhopneumopatia obstructivă cronică - ВРОС” (aprobat de Consiliul de Experți al Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (proces verbal nr. din 2019).

24. Rodríguez-Roisin R. *Toward a consensus definition for COPD exacerbations*. Chest 2000;117:398S-401S.

25. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1608-13.

26. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. *Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD*. Eur Respir J 2004;23:698-702

27. Standarde medicale de diagnostic și tratament. Profil terapeutic adult (aprobat de Consiliul de Experți al Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (proces verbal nr. din 2016).

28. Wouters EF. *The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey*. Respir Med 2003;97 Suppl C:S51-9.

29. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. *Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению*. Практическая пульмонология 2016;3:20-5.

30. Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. *Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопирония бромид при лечении хронической обструктивной*

*ной болезни легких*. Практическая пульмонология 2016;4:76-84.

31. Клинический протокол №15 Хроническая обструктивная болезнь легких” (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан 10 ноября 2016 года).

32. Лицкевич, Л.В., Смычек В.Б., Кравцова С.Н. *Особенности клинического течения, критерии оценки реабилитационного потенциала, инвалидности и показания к определению временной нетрудоспособности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких*. Проблемы здоровья и экологии 2012, № 4(34), с. 136-147.

33. Ориентировочные средние (оптимальные) сроки временной нетрудоспособности при основных видах терапевтической патологии (на основании рекомендаций МЗ РБ 2014 г. Информационные материалы для студентов Витебск: УО ВГМУ, 2015. 8 с.

34. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10). Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации (утв. Минздравом РФ и Фондом социального страхования РФ от 21 августа 2000 г. №2510/9362-34, 02-08/10-1977П). Москва, 2000.

35. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах. Для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей (с правом переиздания местными органами здравоохранения). Рекомендации Минздравмедпрома Российской Федерации от 28 декабря 1995 г. Москва, 1995.

36. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при основных видах терапевтической, хирургической и офтальмологической патологии. Инструкция по применению №56-0504 Минздрава Республики Беларусь от 25 апреля 2006 г. Минск, 2006.

37. Остроносова Н.С. *Хроническая обструктивная болезнь легких (клиника, диагностика, лечение и экспертиза трудоспособности)*. Издательство: Академия Естествознания, 2009. 47 с.

38. Старовойтова И.М., Саркисов К.А., Потехин Н.П. *Медицинская экспертиза. Экспертиза временной нетрудоспособности, медико-социальная, военно-врачебная*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 688 с.

39. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Айсанов З.Р., Княжеская Н.П. *Хроническая обструктивная болезнь легких: портрет в деталях*. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Эффективная фармакотерапия. 2019, Том 15, № 7.

40. *Хроническая обструктивная болезнь легких в практике участкового врача-терапевта: учебное пособие* / Н.М. Балабина: ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики. Иркутск: ИГМУ, 2015. 71 с.

41. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.



С., Романовских А.Г., Рачина С.А. *Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей.* Москва, 2005. 37 с.

42. *Экспертиза временной утраты трудоспособ-*

*ности в работе врача общей (семейной) практики: методическое пособие / В.С. Афанасьев: Министерство здравоохранения Московской области, ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Ступино: МОНИКИ, 2019. 998 с.*

## TOXOCAROZA - PROBLEMĂ ACTUALĂ DE SĂNĂTATE ÎN PRACTICA MEDICALĂ (revistă a literaturii)

Corina ROTARU-LUNGU

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

### Rezumat

Toxocaroză este o infecție accidentală a omului cu larvele unor nematode intestinale, paraziți naturali ai unor animale, din genul *Toxocara*. Măștile debutului în bolile parazitare pot întârzia diagnosticul, cu implicații imprevizibile pentru sănătate. Numai o investigație complexă clinică și paraclinică poate evita tergiversări diagnostice, formule de compromis cu tratamente inadecvate, insuficient de fundamentate de rezultatele investigațiilor.

**Cuvinte-cheie:** toxocaroză, boli parazitare.

### Summary. Toxocariasis – actual health problem in medical practice

Toxocariasis is an unintended infection from *Toxocara* gender of human being with the larva of some intestinal nematodes, natural parasites of animals. The debut's masks in parasitic diseases may delay diagnosis, with unpredictable implications for health. Only a clinical and paraclinical complex investigation can avoid diagnostic delays and compromise formula with inadequate treatments insufficient by based investigations results.

**Key-words:** toxocariasis, parasitic diseases.

### Резюме. Токсокароз - проблема для здоровья человека в медицинской практике (обзор литературы)

Токсокароз это гельминтное заболевание вызываемое несвойственным человеку паразитом из рода *Toxocara*. Инвазированные токсокарозом люди не являются источником заражения, так как человек для токсокары неестественный хозяин, и возбудители в организме человека не достигают полового созревания. Характеризуется длительно рецидивирующим течением и полиорганным поражением. Только комплексное клиническое и параклиническое исследование поможет избежать диагностических задержек, неадекватных методов лечения, которые недостаточно обоснованы результатами исследований.

**Ключевые слова:** токсокароз, гельминтное заболевание.

Helminții sunt organisme multicelulare parazitare a căror ciclu de viață se caracterizează printr-o dezvoltare complexă individuală. Știința modernă cunoaște mai mult de patru sute de tipuri de viermi, care pot infesta atât organismul animal cât și uman [65]. Helmintiazelor le revine o gamă largă de manifestări clinice: de la asimptomatice la extrem de severe. Recent, numărul de infecții helmintice, care anterior au fost mai rar depistate a crescut.

Toxocaroză umană constituie o problemă medico-socială de importanță majoră cu răspândire globală, dar totodată rămâne a fi una dintre cele mai neînțelese invazii parazitare la om, iar morbiditatea prin ea rămâne în ascensiune [1, 27, 44]. În literatura de specialitate disponibilă, există unice lucrări [3, 45] consacrate studiilor de supraveghere complexă, îndelungată a toxocarozei, cu analiza multifactorială a instalării diferitelor stări evolutive: remisiune, exa-

cerbare, evoluție stagnantă, reinvasie, sechele, vindecare [38, 44].

Distribuția geografică a toxocarozei este foarte neuniformă. Fiind categorizată ca una dintre cele mai răspândite parazitoze la om [7, 14], studierea situației epidemiologice a toxocarozei, în baza examenului seroepidemiologic, a devenit o adevărată provocare pentru specialiștii din diferite țări [30, 32, 35]. În ultimă perioadă de timp se constată extinderea continuă a maladiei în diferite regiuni ale globului, inclusiv în țările economic dezvoltate [40, 68].

Sondajele seroepidemiologice au indicat că prevalența toxocarozei este de 2-5% în zonele urbane și de 14-37% în cele rurale ale țărilor occidentale, pe când în țările în curs de dezvoltare și cele tropicale, seroprevalența poate ajunge la valori de 50-80% [39, 43]. Frecvent se întâlnește și în zona nordică a lumii [42, 44]. Acest dezacord poate fi explicat prin ete-

rogenitatea contingentelor examinate după vârstă și sex, caracteristicile geografice și climaterice, numărul de animale-gazde rezidențiale pentru *Toxocara*, statutul socio-economic al populației [15]. Prezența câinelui și/sau pisicii în locuință este considerat drept principal factor de risc pentru boala umană [14, 17, 27]. Se crede, că riscul de infectare revine copiilor cu vârstă de la 1,5 până la 4 ani [12, 38]. Toxocaroză poate surveni sub formă de focare mici familiale sau în colectivități de copii, mai ales atunci când condițiile socioeconomice și igienico-sanitare sunt precare [44, 61].

Din anul 1991 începe înregistrarea oficială a cazurilor de toxocaroză în Rusia [61, 64]. Astfel, anual se înregistrează o creștere al incidenței acestei patologii, datorată probabil, optimizării metodelor de diagnostic. În anul 2000, incidența cazurilor de toxocaroză a crescut de 2 ori, comparativ cu anul 1999 și a constituit 0,8 la 100 mii populație. În anul 2004, indicele a ajuns până la 1,2 la 100 mii populație continuând să crească în anul 2005 până la 1,3 la 100 mii populație, iar în anul 2006 incidența a crescut până la 61,5% în comparație cu 2005 și a constituit 2,1 la 100 mii populație [60, 62].

Conform Centrului Național de Igienă și Epidemiologie din Bielorusia [55, 56] în anul 1998, au fost înregistrate 16,7% cazuri de toxocaroză. Pentru comparație: prevalența ascaridiază constituia 1%. În anul 2000, în regiunile Minsk, Brest și Gomelisk în urma examinării a 318 persoane, anticorpi la *Toxocara* au fost identificați la 96 din cei examinați, ceea ce constituie 30,2% [56].

Una din cauzele creșterii prevalenței toxocaroză este numărul mare de câini și nerespectarea regulilor de întreținere și îngrijire a lor [10], lipsa măsurilor de deparazitare al excrementelor lor, dintre care mai mult de 8% sunt infectate cu ouă de helminți [39, 46, 47]. La nivel mondial, cu *T. canis* sunt contaminați aproximativ 40% de câini [4]. Incidența toxocaroză la câinii vagabonzi, mai ales căței în vârstă de 3-6 luni, în unele regiuni se apropie de 80-100% [52]. Se apreciază că 20% dintre câini din SUA (inclusiv căței) excretă *T. canis* [8]. Deseori acești câini își depun excrementele în locurile de joacă ale copiilor [29, 32].

Potrivit unor surse, în Moscova, sunt infectate cu *Toxocara* circa 32% din pisicile vagabonde [55, 68], în Dublin - 42% [33], în partea de nord-est al Spaniei - 55% [10], în Mexico - 43% [28], în Franța - 31% [35]. Examinarea a 542 de pisici domestice din Japonia au arătat că cele mai infestate au fost animalele în vârstă de 1-6 luni care locuiesc în casă - 27,1%, versus 17,9% - din afara locuinței [19].

În Polonia, în anul 1990, a fost efectuat un studiu care presupunea examinarea probelor de sol din cinci sectoare diferite în vederea aprecierii infestării cu ouă

de *Toxocara* [30, 34]. Mostrele prelevate au demonstrat infestare inegală cu ouă de helminți. Astfel, s-au depistat mai frecvent ouă de *Toxocara* în probele de sol din orașe (14%) decât în zonele suburbane și rurale (12%). Numărul de eșantioane pozitive din stradă au alcătuit 19,3%, lângă case - 18,6%, în nisipiere - 13,0%, parcuri - 10,5%, în zonele de joacă pentru copii - 9,4%, litoral - 3,4%. În ansamblu, 53% din ouăle de helminți depistate au aparținut tipului *T. Cati*, iar 34% - *T. Canis* [30].

Problema răspândirii toxocaroză în orașul Chișinău a fost analizată pentru prima dată de către V. Goraș în anul 1985. Ulterior, în anii 2004-2005 în Chișinău, a fost realizat un studiu [50], care a avut drept scop de a prezenta unele caracteristici epizootologice ale ascaridozei la câine cauzate de *Toxocara canis* și unele caracteristici epidemiologice ale toxocaroză la om condiționate de larva *T. Canis* printre locuitorii mun. Chișinău [37, 50]. Astfel, în a. 2004 s-a stabilit un număr de 50000 de câini vagabonzi; în a. 2005 cu 5 000 de câini mai mult (câte 0,067 și 0,74 câini vagabonzi pe cap de locuitor). Conform datelor lui V. Goraș și coaut., în 1985, în Chișinău erau 10 000 de câini casnici și vagabonzi. Astfel, în a. 2005 numărul de locuitori, în comparație cu a. 1985, în Chișinău a crescut de aproximativ 1,2 ori, pe când numărul câinilor s-a majorat de 5,5 ori. Toxocaroză intestinală a fost determinată la 19,4% din 1459 de câini și căței casnici din Chișinău; cu 1,45 ori mai puțin decât la câinii și căței vagabonzi și casnici din Moscova. Prezența ouălor de *T. canis* a fost determinată în 25,6% din 944 de probe de sol, colectate din diverse sectoare ale Chișinăului. V. Goraș și coaut., în a. 1981-1982 au determinat ouă de *T. canis* în 10,9% din probe, sau de 2,4 ori mai puțin decât în a. 2004-2005. În cadrul aceluiași studiu s-a constatat cel mai mare indice al rezultatelor seropozitive (30,2 %) la copii de 7-12 ani [37]. Obiceiurile de joacă ale copiilor și atracția lor pentru animalele de companie îi expune la un risc de infecție mai mare.

În teza doctorului habilitat în științe medicale Placintă Gh. „Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică”, este efectuată o analiză comparativă a particularităților epidemiologice ale invaziei toxocarice și ale altor entități parazitare la noi în țară.

Cercetările efectuate în anii 2004-2016, au demonstrat că, toxocaroză a devenit cea mai răspândită invazie parazită în Republica Moldova [44], iar țara noastră deține printre primele locuri în lume privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, patologia devenind astfel o problemă de interes național. Ponderea persoanelor mature cu toxocaroză a crescut considerabil. Țara noastră este printre primele în lume privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, care este de 64,0±6,8% printre donatorii de

sânge,  $53,0 \pm 7,1\%$  la premilitari și de  $58,9\% \pm 7,0\%$  la pacienții cu diferite stări morbide. Ritmul de creștere a invaziei toxocarice a sporit, în ultimii 10 ani, cu  $37,2\%$ , pe când helminto-antropozozile și alte parazitoze, dimpotrivă, au înregistrat un ritm de scădere între  $44,8\%$  și  $87,5\%$ , separat pe forme nosologice. Rezultatele obținute sunt în conexiune cu creșterea numărului de maidanezi, infestarea lor și intensitatea de poluare a solului cu ouă de *T. Canis*, și justifică suplimentar cauzele întâietății invaziei toxocarice, comparativ cu alte entități parazitare, în populație [2, 44]. Infestarea cu *Toxocara canis* a gazdei naturale (până la  $52,8\%$  din câini), poluarea solului până la  $86,0\%$ , în unele zone chiar până la  $100,0\%$  din probe, iar intensitatea de poluare a solului din municipiul Chișinău de câteva ori mai mare comparativ cu alte capitale, sunt doar câteva din aspectele epidemiologice ale toxocarozii elucidate în autoreferatul tezei [28, 41, 44].

Toxocaroză este determinată de obicei de *T. canis* (parazit specific câinelui), dar pot fi incriminați și alți agenți etiologici: *Toxocara cati* (parazit specific pisicii), *Ascaris suum* (parazit specific porcului), *Gnathostoma spp.* etc. Potrivit unor studii [11], raportul cazurilor de toxocaroză la om cauzate de *T. canis* și *T. cati* constituie respectiv  $67\%$  și  $33\%$ .

Prima identificare a parazitului, cunoscut în prezent ca *Toxocara canis*, se datorează lui Weber (1782), ulterior, cercetările lui Loss (1911) aducând noi date asupra ciclului evolutiv la nematode [33, 53]. Viermele adult de *T. canis* măsoară  $4-18$  cm în lungime și parazitează intestinul subțire al gazdei. Aici, femelele depun între  $20\ 000$  și  $200\ 000$  de ouă neembrionate pe zi, care se elimină prin materiile fecale [36]. Deoarece intensitatea invaziei la gazdele specifice poate ajunge la zeci de exemplare de paraziți, ei zilnic elimină în mediul extern milioane de ouă de *Toxocara* [54, 63]. În mediul extern, în condiții de umiditate și temperatură de peste  $15^\circ\text{C}$ , ouăle devin infestante în  $15-20$  zile, rezistând timp îndelungat (mai mulți ani) [1, 28]. Unii autori [6, 10], au demonstrat că ouăle de *T. canis* pot rezista la acțiunea diferitelor substanțe chimice, fiind capabile să se dezvolte chiar și în soluții concentrate de sulfat de cupru, clorură de mercur, sulfat de zinc, nitrat de sodiu, clorură de potasiu.

De obicei, transmiterea de *Toxocara* la om are loc prin ingestia de ouă infectate [4, 57]. Atât ouăle de *Toxocara canis* cât și de *Toxocara cati* necesită o perioadă de incubație de mai multe săptămâni în afara gazdei înainte de a deveni contagioase, astfel încât ouăle proaspete nu pot provoca toxocaroză [7, 12, 20]. Muștele pot transporta și răspândi ouăle de *Toxocara* contaminând diferite obiecte, suprafețe și produse alimentare [13, 19]. Spălatul pe mâini înainte de

masă este o metodă bună pentru a preveni răspândirea germenilor [6, 8, 15]. Oamenii nu sunt singurele gazde accidentale de *Toxocara*. Consumul în alimentație al cărnii de iepure, pui, oaie poate condiționa infectarea; larvele închistate în carnea animalului pot reacționa și migra într-o gazdă umană, cauzând toxocaroză [36]. De aceea, pentru a evita transmiterea, trebuie acordată o atenție deosebită prelucrării termice a alimentelor [9, 51].

Răspândirea largă a toxocarozii printre animale este favorizată de mecanismul perfect de transmitere a agentului, care include câteva căi: directă (infectarea cu ouă din mediul înconjurător), intrauterină (infectarea fătului cu larve prin placentă), transmamară, de asemenea infectarea prin intermediul „gazdelor-rezervuar” [1, 48]. Unii cercetători admit transmiterea transplacentară și transmamară a toxocarozii de la femeile însărcinate sau care alăptează [66]. Pe câini, a fost demonstrat că larvele de *Toxocara* pot supraviețui în țesuturi mai mulți ani, iar migrarea lor poate fi activată în perioada de sarcină sau lactație, confirmând posibilitatea transmiterii transplacentare și transmamară la căței [5, 11, 67]. În același timp, examinarea sângelui din cordonul ombilical al nou-născuților de la mame seropozitive la *T. canis* a demonstrat lipsa anticorpilor antitoxocara IgM în probele colectate, argumentând imposibilitatea transmiterii transplacentare al infecției cu *Toxocara* la om [48, 66]. Ipoteza despre transferul transplacentar de larve de *T. canis* de la mamă la făt a fost contestat și de către M. R. Taylor și coautorii săi (2005). Cincizeci și două perechi de eșantioane de sânge matern și din cordonul ombilical au fost testate pentru identificarea anticorpilor specifici antitoxocara. În probele de sânge din cordonul ombilical nu au fost identificate nici un izotip IgG, ceea ce desemnează lipsa transmiterii transplacentare [20, 48, 68].

După ce sunt ingerate de om, ouăle parazitului eclozează la nivel intestinal trecând în circulația sanguină prin peretele intestinal. La omul adult, parazitul se fixează în viscere sub formă de larve. Întrucât omul reprezintă o gazdă anormală pentru larve, acestea nu ajung la maturitate sexuală, deci nu se reproduc în organismul uman [26, 46, 49].

În cursul fazei de migrare viscerală, larvele exercită o acțiune mecanică, traumatică, infecțioasă (pot vehicula viruși și bacterii preluate din tubul digestiv) și toxicoalergică asupra țesuturilor [46]. Prin urmare, apare eozinofilia, hipergammaglobulinemia cu hiper-IgE [45, 50, 59] și necroza tisulară [32, 58]; reacția fiind mai puțin intensă în ochi [9].

Eozinofilia este un marker al infecției cu helminți [37]. Cel mai ades hipereozinofilia este realizabilă în prezența unui număr - prag de paraziți. Cu cât parazitul este mai specific omului cu atât eozinofilia sanguin-

nă este mai scurtă [23]. Cu cât ciclul larvar necesită o migrare tisulară pluriviscerală, cu atât eozinofilia este mai persistentă și atinge valori mai ridicate. În toxocaroză, eozinofilia sanguină respectă „legile eozinofiliei parazitare” ale lui Bonin, Moretti și Bertrand, conform cărora, metazoarele parazite nu determină eozinofilie sanguină decât dacă ciclul evolutiv la om comportă o fază tisulară, maximul eozinofiliei sanguine situându-se în momentul acestei faze. Eozinofilia sanguină este considerată în toxocaroză ca fiind semnul cel mai important al bolii [23, 49].

În parenchimul hepatic sau în alte localizări, larvele induc hiperplazia țesutului conjunctiv și o intensă reacție inflamatorie rezultând granuloame eozinofilice de 1-2 mm în care larvele pot rămâne viabile până la 2 ani. În final, ele se pot calcifia sau se pot dezintegra, fiind resorbite de macrofage [3, 32]. Producția cronică de antigen parazitar și stimularea continuă a sistemului imun poate duce la o permanentă „alertă imună”, care poate sta la baza manifestărilor respiratorii sau/și cutanate, recurente [27, 44, 50].

Simptomatologia este extrem de polimorfă și este determinată de încărcarea parazitară (numărul de ouă înghițite), de frecvența infectărilor, distribuția anatomică a larvelor și de răspunsul imun al gazdei. Printre simptome clinice la pacienții cu toxocaroză serologic confirmată s-au identificat dureri abdominale (41%), cefalee (12%), eozinofilie (9,2%), limfadenopatie (7,0%), simptome neurologice (5,1%), erupții cutanate (4,6%), pneumonie (4,6%), alergii (4,6%), simptome oculare (3,2%), dureri musculare (2,8%), hepatomegalie (2,85%), febră (2,3%) [44, 59, 65].

Infecția cu *Toxocara* poate provoca 2 sindroame: Larva migrans visceralis (LMV) și Larva migrans ocularis (LMO). Este descrisă în literatură și varianta latentă de boală („covert toxocariasis”) [18]. Z.S. Pawlowski [34] a propus să se diferențieze următoarele forme clinice de toxocaroză: sistemică (clasică: Larva migrans viscerală, LMV); localizată (oculară, nevralgică); ascunsă; asimptomatică. Această clasificare, nu include formele cutanată și astmatică și din acest motiv nu a fost acceptată de către medicii practicieni.

Larva migrans visceralis (LMV) se întâlnește atât la copii cu un istoric de pică cât și la adulți. Fenomenul „pica” este estimat drept principal factor de risc pentru boala umană [2, 14, 21]. Picacismul și în special geofagia cresc riscul de infectare cu toxocaroză de 1,6 și 4,3 ori [1, 26, 40]. Numărul de copii predispuși geofagiei constituie 10,3-23,3% [45]. Datele literaturii menționează o incidență crescută al acestei patologii la copilul mic, între 2 și 5 ani (în special la cei cu geofagie) [3, 43] și include ca manifestări majore: febră (80%), tuse cu wheezing (60-80%), convulsii (20-30%) și dureri abdominale [5, 65].

Examenul clinic obiectiv evidențiază: hepatomegalie (65-87%), leziuni cutanate urticariene (20%), adenopatii (80%) [12].

Larva migrans ocularis (LMO) poate fi determinată de migrarea în ochi a unei singure larve. De aceea în istoricul bolii poate să nu intervină pica sau contactul cu câinele și pot lipsi multe din semnele clinice asociate migrării larvelor (eozinofilia, leucocitoza, anticorpii specifici). Larva migrans ocularis se întâlnește la adulți și copii mari (10-16 ani), este localizată unilateral și se manifestă prin scăderea acuității vizuale (84%), strabism (10%), endoftalmie (6%), ochi „roșu dureros” cu edem periorbital (2%) [9, 32]. Persoanele cu LMO nu prezintă manifestările sistemice întâlnite în LMV. Semnele clinice sunt restrânse la ochi și trebuie diferențiate de celelalte boli oculare, inclusiv retinoblastomul cu care uneori este confundat [20, 51].

Forma latentă de boală (cele mai multe cazuri sunt asimptomatice) este mai frecvent diagnosticată doar în contextul evaluărilor serologice. Se manifestă prin dureri abdominale recurente, tuse, wheezing, hepatomegalie, cefalee, anorexie, tulburări de creștere. De menționat că eozinofilia este rară, iar titrul anticorpilor anti-*Toxocara* este moderat crescut. [22, 53].

Leucocitoza (între 20 000-100 000/mm<sup>2</sup>) cu eozinofilie (> 500/m<sup>3</sup>) și uneori o creștere a VSH și gamaglobulinelor (hipergamaglobulinemie tip IgM), găsită la o persoană expusă contactului cu câinele parazitat și care prezintă hepatomegalie și o suferință pulmonară cronică sugerează necesitatea excluderii sindromului larva migrans visceralis.

Un diagnostic de laborator definitiv de infecție umană cu *Toxocara* poate fi realizat prin examinarea diferitor organe la prezența parazitului. Se pot utiliza diverse metode imagistice (CT, IRM, ecografie, radiografie pulmonară), însoțite de cele serologice, precum ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sau teste de confirmare Western Blot [49]. Larvele de *Toxocara* nu pot fi descoperite în biopsatul hepatic. În urma biopsiei hepatice se identifică larvele înconjurate de granulom eozinofilic [23, 48]. Întrucât procedura este invazivă și rareori indicată, în ciuda celor menționate anterior, diagnosticul se stabilește în baza criteriilor clinice. Examenul coproparazitologic este negativ în orice parazitoză sistemică din cauza „impasului parazitologic” (în organismul uman larva nu se transformă în vierme adult) [12, 20, 30].

Cu toate acestea, metodele serologice sunt pilonul de diagnostic în toxocaroză [44]. Dar, atunci când se interpretează un rezultat serologic, ar trebui să fie luat în considerație faptul că o singură seropozitivitate are o semnificație patologică limitată. Testarea imunologică ar trebui să fie însoțită de o examinare complexă în vederea stabilirii formei clinice, precum și excluderea reacțiilor fals pozitive prin încrucășare

antigenică cu alte parazitoze [42]. Evidențierea anticorpilor circulanți anti-*Toxocara* prin reacția imunoenzimatică (ELIZA) are un grad înalt de sensibilitate (78%) și specificitate (92%). Este de reținut că testele serologice nu fac distincție între infecțiile de dată recentă și cele vechi, iar în forma oculară titrurile de anticorpi sunt reduse sau în limite normale; în schimb titrul din corpul vitros sau umoarea apoasă poate fi crescut. Tehnica western-blotting (deși cronofagă) este mai sensibilă decât ELISA [16, 40, 49].

Problema tratamentului toxocarozei este una extrem de controversată și nu există un acord unanim cu privire la tratamentul specific, retratament, rezistență, tratament naturist, imunomodulator [25, 54]. S-ar cere ca tratamentul să fie complex, cu includerea celui patogenetic, antiinflamator, simptomatic și etiologic. Obiectivele tratamentului etiologic sunt: distrugerea/inactivarea parazitului; ameliorarea semnelor clinice; evitarea efectelor adverse la chimioterapice cu distrugerea larvară consecutivă [42]. Nu sunt studiate eficacitatea comparativă a diferitelor scheme complexe de tratament, inclusiv a celui imunocorector [34].

Pot fi folosite următoarele preparate antihelmintice: mebendazolul, albendazolul, tiabendazolul. Toate prezintă eficacitate asupra larvei în migrare, dar sunt insuficient de efective asupra larvelor aflate în granule [44, 64]. Cel mai indicat preparat este albendazolul, cu toate că și alți derivați al benzimidinei prezintă efect similar [37]. Evaluarea eficacității tratamentului se va baza pe dinamica manifestărilor clinice, eozinofiliei și testelor serologice. Reducerea treptată și/sau dispariția simptomelor clinice va fi considerată drept indicator al corectitudinii tacticii de tratament [25]. Pentru a reduce numărul de larve migratoare de *Toxocara*, se permite (în cazul în care eozinofilia și analiza serologică sunt moderat pozitive) o singură cură de tratament cu albendazol [26, 44]. Ca urmare, nivelul de anticorpi specifici se reduce, dar declinul este lent și va fi observat doar la o parte din pacienții tratați. Aparent, acest lucru se întâmplă din cauza stimulării prelungite a sistemului imunitar al gazdei de către antigenul parazitului [19, 40]. În cazul în care nu se observă o ameliorare a stării generale și al indicilor de laborator, cura de tratament specific va fi repetată peste 3-4 săptămâni. Uneori sunt necesare 4-5 cure de tratament [34]. Majorarea dozei chimio-preparatelor sau al numărului de cure de tratament nu poate fi considerată universală și sigură în creșterea eficacității tratamentului [37, 44].

Profilaxia acestei maladii este o problemă complexă medico-veterinară. Respectarea regulilor de igienă, evitarea geofagiei, tratarea câinilor purtători de paraziți reprezintă măsuri utile de combatere a acestei parazitoze [5, 6, 24].

Astfel, totalizând datele de referință bibliografică putem constata, că problema toxocarozii viscerale la

om în Republica Moldova rămâne a fi actuală. Indiferent de forma sa de manifestare, diagnosticarea acestei parazitoze necesită cunoștințe și abilități din partea medicilor practicieni. Spre regret, deseori acestor manifestări li se atribuie un diagnostic sindromal sau de boală concomitentă. Evoluția foarte gravă a bolii impune măsuri suplimentare de ordin diagnostic, prin utilizarea metodelor de excludere a altor probabile etiologii. Pentru a ține sub control această parazitoză sunt necesare atât un diagnostic cât mai corect și complet, cât și măsuri de oprire a transmiterii, precum deparazitarea animalelor sau campanii de informare a populației pentru a aduce la cunoștință importanța problemei și cum ar putea fi prevenită aceasta.

### Bibliografie

1. Andrieș L., Raba T., Țurcanu A., Barbu D. *Toxocaroză*. Materiale metodice. 2003; 20 p.
2. Bahnea R., Ivan A., Cârdei E., Luca M., Stoica O., Luca M. *Studiu clinic și de laborator retrospectiv, asupra cazurilor de toxocaroză la copiii spitalizați în perioada 2005-2008*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., 2008; 112(4):938.
3. Baltă M., Popescu M., Crișan E., Șerbescu A., Didilescu C. *Toxocaroză pulmonară – prezentare de caz*. Revista medicală română, 2010; 1(4):280.
4. Barriga O. O. *La inmunobiología de las larvas migratorias de nematodos (con enfasis en Toxocara spp.)*. Parasitol. al Dia, 1998; 22:44-54.
5. Bourdeau P. *Toxocara canis. Infestation du chien e de L'homme; methods de lutte*. Le point veterinaire, 1986; 18:551-565.
6. Calvete C., Lucientes J., Castillo J.A. et al. *Gastrointestinal helminth parasites in stray cats from the mid-Ebro Valley, Spain*. Veter. Parasitol., 1998; 75:235-240.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Division of Parasitic diseases. *Fact Sheet: Toxocariasis*. <https://www.cdc.gov/parasites/toxocariasis/index.html>
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Veterinarians: Prevention of Zoonotic Transmission of Ascarids and Hookworms of Dogs and Cats*. 2004; 12 p. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5908>
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Ocular toxocariasis United States, 2009-2010*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011; 60(22):734-6.
10. Cilla G., Peres-Trallero E., Gutierrez C. et al. *Seroprevalence of Toxocara infection in middle-class and disadvantaged children in northern Spain (Gipuzkoa, Basque Country)*. Eur. J. Epidemiol., 1996; 12(5):541-543.
11. Coati N., Schnieder T., Epe C. *Vertical transmission of Toxocara cati Schrank 1788 (Anisakidae) in the cat*. Parasitological Researches, 2004; 92 (2):142-146.
12. Crețu CM. *Toxocara Spp si toxocaroză umana*. Ed. Carol Davila. 2002; 230 p.
13. De Andrade L.D. *Aspectos clinico-epidemiológicos da toxocaríase humana*. Rev. Patol. Trop., 2000; 29(2):147-159.
14. De Almeida Carvalho E.A., Rocha R.L. *Viscer-*

al larva migrans syndromes associated with toxocariasis: epidemiology, clinical and laboratory aspects of human toxocariasis. In: Curr. Trop. Med. Rep., 2014; 1:74–79.

15. Despommier D. *Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects*. Clin. Microbiol. Rev., 2003; 16(2):265–272.

16. Fillaux J, Magnaval JF. *Laboratory diagnosis of human toxocariasis*. Vet Parasitol., 2013; 193(4):327–36.

17. Fisher, M. *Toxocara cati: an underestimated zoonotic agent*. Trends Parasitol., 2003; 19:167–170.

18. Iurian S., Mocanu L., Criștiu O., Vidrighin A.. *Dificultăți diagnostice la un caz de hiperleucocitoză*. Acta Medica Transilvanica, 2014; 2(1):48–50.

19. Itoh Naoyuki. *Prevalence of Toxocara canis Infection in Household Dogs*. J. Jap. Assoc. Infec. Dis., 2000; 74(10): 824–827.

20. Holland C. V., Smith H.V. *Toxocara: The Enigmatic Parasite*. Wallingford, UK and Cambridge, MA: CABI Publishing, 2006; 324 p. ISBN-13: 978-1845930264

21. Hosseini-Safa A, Mousavi SM, Bahadoran Bagh Badorani M, Ghatreh Samani M, Mostafaei S, Yousofi Darani H. *Seroepidemiology of toxocariasis in children (5-15yr Old) referred to the Pediatric Clinic of Imam Hossein Hospital, Isfahan, Iran*. Iran J Parasitol, 2015; 10(4):632-7.

22. Jabbour R.A., Kanj S.S., Sawaya R.A., et al. *Toxocara canis myelitis: clinical features, magnetic resonance imaging (MRI) findings, and treatment outcome in 17 patients*. In: Medicine (Baltimore), Sep 2011; 90(5):337-43.

23. Ji Hee Kim. *Eosinophilic Myocarditis Associated with Visceral Larva Migrans Caused by Toxocara Canis Infection*. J Cardiovasc Ultrasound, 2012; 20(3):150-153.

24. Magnaval J.F., Michault A., Calon N., Charlet J.P. *Epidemiology of human toxocariasis in La Reunion*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1994; 88(5):531–533.

25. Malafiej E., Spiewak E. *The significance of the level of antibodies in the evaluation of the effects of treatment of toxocariasis*. Wiadomosci Parazytologiczne, 2001; 47(4):805—810.

26. Matei D., Gherghina I., Cintează E. *Infestația cu toxocara canis la copil*. Practica medical, 2006; 1(1-2): 35-39.

27. Magnaval J.F., Glickman L.T., Dorchies P., et al. *Highlights of human toxocariasis*. Korean J Parasitol., 2001; 39(1):1-11

28. Mendonça L.R., Figueiredo C.A., Esquivel R., et al. *Seroprevalence and risk factors for Toxocara infection in children from an urban large setting in Northeast Brazil*. Acta Trop. 2013; 128(1):90-5.

29. Martinez-Barbabosa I., Ruiz-Gonzales L.A., Gutierrez-Quiroz M. et al. *Frequency of Toxocara cati eggs in domestic cats in Mexico City and the State of Mexico*. Bol. Chil. Parasitol., 1997; 52 (1–2):12–17.

30. Mizgajska H., Jarosz W., Rejmenciak A. *Distribution of sources of Toxocara spp. infection in urban and rural environments in Poland*. Wiad. Parazytol., 2001; 47(3): 399–404.

31. Moraru D., Cârdei E., Anton D, Bozomitu L. *Sindromul Larva migrans visceralis (Toxocaroză) la copil – în pediatrie*. Pediatria, 2000; XLIX (3):279-287.

32. Molivar-Mejia Adrian. *Toxocariasis in the Americas: Burden and Disease Control*. In: Curr. Trop. Med. Rep., 2014; 1:62-68.

33. O’Lorcain P. J. *Prevalence of Toxocara canis over in public playgroups in the Dublin area of Ireland*. Helminthol., 1994; 68(4):331–336.

34. Pawlowski Z.S. *Toxocarosis in humans: treatment dilemma*. Acta parasitologica. 2000; 45(3):139.

35. Petithory J.C., Beddock A. *Role de Toxocara cati dans le syndrome de larva migrans visceral*. Soc. Fr. Parasitol. 1997; 15(2):199–211.

36. Perez-Guisado J., Munoz-Serrano A. *Factors Linked to Dominance Aggression in Dogs*. Journal of Animal and Veterinary Advances, 2009; 8(2):336-342.

37. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V., Gorelco T., Conovali C., Pavlov Iu. *Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova*. Curierul medical, 2007; 1(295):41-43.

38. Plăcintă Gh. *Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public*. Chișinău. Editura: Tipografia Sirius, 2017; 240 p. ISBN 978-9975-57-244-6.

39. Plăcintă Gh., Știrbu Tatiana, Tovba Lidia. *Evolution of the toxocariasis monoinvasion in comparison with the toxocariasis associated with the other parasites in children*. The Moldovan medical Journal, 2018; 61(1):36-41.

40. Plăcintă Gh. *Monoinvasion with Toxocara canis in children*. In: The Moldovan medical Journal, June 2018; 61(2):17-20.

41. Plăcintă Gh. *Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală*. Curierul Medical, 2006; 6(294):24-26. ISSN 0130-1535.

42. Plăcintă Gh., Paveliuc P., Bujor T. *Toxocaroză larvară gravă – prezentare de caz*. Curierul Medical, 2013; 1(56):76-80. ISSN 0130-1535.

43. Plăcintă Gh. *Caz clinic de toxocaroză larvarică cu evoluție îndelungată (9 ani), cu manifestări de afectare sistemică, inclusiv pulmonară (suspectat tbc-multiple focare mici în pulmonii)*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Materialele Congresului Specialiștilor din Domeniul Sănătății Publice și Managementului Sanitar din R. Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2013; 3(48):75-78. ISSN 1729-8687.

44. Plăcintă Gh. *Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică*. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale, 2019; 46 p. CZU: 616.995.132 (043.2)

45. Raba T., Țibuleac S., Mogoreanu P. ș.a. *Aspecte clinico-paraclinice ale Larva migrans visceral la copii*. În: Jurnal Român de Pediatrie, 2002; 3:71-74.

46. Rădulescu Simona, Ernest A. Meyer. *Parazitologie medicală*. 1994; 333 p.

47. Roldan WH, Espinoza YA, Atuncar A, Ortega E, Martinez A, Saravia M. *Frequency of eosinophilia and risk factors and their association with Toxocara infection in schoolchildren during a health survey in the North of Lima, Peru*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 2008; 50(5):273-8.

48. Santos PC, Telmo PL, Lehmann LM. *Frequency of Toxocara spp. antibodies in umbilical cords of newborns*

attended at the University Hospital in Southern Brazil and factors associated with infection. *Acta Trop.*, 2017; 170:43-7.

49. Singer C., Stancu P., Coșoveanu S., Constantin R., Trașcă D., Anghelina L. *Toxocaroză - cauză de hipereozinofilie la copil*. *Craiova medicală*, 2007; 9(2):183-185.

50. Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac R., Rață S., Terteac L., Goraș V., Stancu V. *Ascaridoza cîinelui și toxocaroză în orașul Chișinău*. *Curierul medical*, 2006; 6:13-15.

51. Адаменко Г., Никулин Ю. *Токсокароз—актуальная проблема здравоохранения*. *Медицинские новости*, 2004; 2:31-36.

52. Алексеева М.И. *Токсокароз: Клиника, диагностика, лечение*. *Мед. паразитол.*, 1984; 6:66-72.

53. Бабак О. *Роль и место тканевых паразитозов в патологии человека*. *Рус. Мед. Журнал*, 2009; 25:39.

54. Бекиш О., Бекиш Л. *Токсокароз: эпидемиологические, диагностические, клинические и терапевтические аспекты*. *Мед. Новости*, 2003; 3:6-10.

55. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: Информ. аналит. бюлл. за 1998 г. Республ. центр гигиены и эпидемиологии. 1999; 24 с.

56. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: Информ.-аналит. бюлл. за 2000 г. Республ. центр гигиены и эпидемиологии. 2001; 25 с.

57. Захарова И., Хинтинская М., Катаева Л., Бережная И., Малова Н., Лепишева И. *Токсокароз у детей*. *Российский педиатрический журнал*, 2001; 6:48-50.

58. Куропатенко М. *Влияние паразитозов на те-*

*чение бронхиальной астмы у детей*. Автореферат диссертации. 2003; 23 с.

59. Куропатенко М., Желенина Л. *Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитозами*. *Журнал Аллергология*, 2006; 3:22-28.

60. Лебедева О.В. *Эпидемиология токсокароза в Санкт-Петербурге*. Автореферат диссертации. 2006; 23 с.

61. Лысенко А., Константинова Т., Авдюхина Т. *Токсокароз. Учебное пособие*. 1996; 37с.

62. Токмалыев А. *Гельминтозы человека: клинико-патологические особенности, современное состояние диагностики и лечения*. *Лечащий Врач*, 2007; 9:42-45.

63. Токмалаев А.К. *Гельминтозы человека*. *Рус. Мед. Журнал*, 2001; 9(1617):690-693.

64. Тумольская Н. И. *Токсокароз человека: современный подход*. *Врач*. 1997; 9:11-13.

65. Умеров И. Ф. *Токсокароз и его влияние на организм человека*. *Молодой ученый*, 2018; 49:67-70.

66. Шпилева Т. И., Куропатенко М. В., Тихомирова О. В. *Распространенность токсокароза и его особенности у беременных*. *Сибирский медицинский журнал*, 2008; 7:8-10.

67. Шишканова Л. В., Твердохлебова Т. И., Ермакова Л. А., Думбадзе О. С. *Анализ заболеваемости населения актуальными ларвальными гельминтозами на территории Российской Федерации*. *Теория и практика паразитарных болезней животных*, 2016; 17:535-538.

68. Щевелёва Т. Н., Софьин В. С., Миронова Н. И., Каракотин А. А. *Токсокароз, особенности эпидемиологии (обзор литературы и собственные исследования)*. *Научное обозрение. Медицинские науки*, 2016; 6:124-128.

## PARKINSONISMUL VASCULAR. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT. SINTEZĂ.

Lilia ROTARU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doctor în medicină, conferențiar cercetător, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

[liliarotaru@yahoo.com](mailto:liliarotaru@yahoo.com), tel.: 069229543

### Rezumat:

Parkinsonismul vascular este un parkinsonism secundar, la originea căruia se presupune că ar fi leziuni vasculare cu anumită localizare și care în mod clasic se manifestă prin parkinsonism de tip inferior, cu instabilitate la mers și fără tremor de repaus. Acest articol prezintă o sinteză asupra definiției parkinsonismului vascular, criteriilor de diagnostic, manifestărilor neuroimagistice și opțiunilor de tratament ale acestuia.

**Cuvinte-cheie:** parkinsonism, vascular, criteriile de diagnostic

### Summary: Vascular parkinsonism. Synthesis on diagnosis and treatment.

Vascular Parkinsonism is a secondary parkinsonism, the origin of which are supposed to be vascular lesions with a certain localization and which is classically manifested by lower-body parkinsonism, with instability on walking and no

resting tremor. This article presents a synthesis on the definition of vascular parkinsonism, its diagnostic criteria, neuroimaging manifestations and treatment options.

**Key-words:** parkinsonism, vascular, diagnostic criteria

**Резюме: Сосудистый паркинсонизм. синтез по диагнозу и лечению.**

Сосудистый паркинсонизм - это вторичный паркинсонизм, источником которого, как предполагается, являются сосудистые поражения с определенной локализацией, которые классически проявляются паркинсонизмом нижней части тела, с нестабильностью при ходьбе и без тремора покоя. В данной статье представлен синтез определения сосудистого паркинсонизма, его диагностических критериев, нейровизуализационных проявлений и вариантов лечения.

**Ключевые слова:** паркинсонизм, сосудистый, диагностические критерии.

**Introducere.** „Parkinsonismul vascular (PV)” este o afecțiune care prezintă caracteristicile clinice ale parkinsonismului și care sunt cauzate probabil de boala cerebrovasculară. Este descris în mod clasic ca un parkinsonism simetric al părții inferioare a corpului cu instabilitate la mers și absența tremorului și este de obicei asociat cu semne piramidale. Tratamentul pentru PV rămâne o provocare, deoarece datele disponibile privind eficacitatea tratamentelor actuale sunt controversate. PV este considerat, în general, a fi slab responsiv la levodopa - cel mai eficient dintre tratamentele actuale ale parkinsonismului. Cu toate acestea, există dovezi că unii pacienți beneficiază în urma tratamentului cu levodopa.

Parkinsonismul este o tulburare de mișcare hipokinetică caracterizată prin akinzie/bradikinzie, tremor de repaus și rigiditate extrapiramidală. „Parkinsonismul vascular” (PV) este o formă de parkinsonism, în care caracteristicile parkinsoniene sunt de origine vasculară în contrast cu boala Parkinson tipică (BP) care este neurodegenerativă prin origine. Parkinsonismul vascular reprezintă 4,4% -12% din toate cazurile de parkinsonism [11].

**Caracteristicile clinice ale parkinsonismului vascular.** PV este descris în mod clasic ca o entitate caracterizată prin parkinsonism predominant al părții inferioare a corpului (parkinsonism de tip inferior), instabilitate posturală, tulburări de mers cu freezing, lipsă de tremor de repaus, răspuns la tratamentul cu dopamină absent sau slab și prezența semnelor de afectare a tractului corticospinal [2]. Tulburările de mers predomină în PV – în parkinsonismul de tip inferior baza mersului (distanța dintre picioare) nu este întotdeauna atât de îngustă precum în BP idiopatică, este prezentă instabilitatea posturală, cu reflexe posturale diminuate. Alte caracteristici recunoscute ale PV sunt demența, paralizia pseudobulbară și incontinența urinară.

De asemenea au fost descrise ca fiind atribuite infarctelor lacunare din ganglionii bazali și caracteristici clinice care seamănă cu patternul observat în BP idiopatică. Deși parkinsonismul este adesea clinic

evident numai pe partea contralaterală leziunii cerebrale, au fost raportate și semne clinice ipsilaterale.

Diagnosticul este susținut de prezența în antecedente a accidentului vascular cerebral, precum și de prezența factorilor de risc vascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia sau stenoza de carotidă.

**Criterii de diagnostic pentru parkinsonismul vascular.**

Zijlmans și colab. [23] au propus criterii posibile pentru diagnosticul clinic al PV (*Tabelul 1*); acestea sunt: a) Prezența parkinsonismului, definit ca bradikinzie, și cel puțin una dintre următoarele: tremor de repaus, rigiditate sau instabilitate posturală; b) Prezența bolii cerebro-vasculare, definită ca prezența modificărilor imagistice ale creierului sau prezența semnelor și simptomelor de focar sugestive pentru stroke; c) O relație între (a) și (b): 1) debutul acut progresiv sau întârziat progresiv al parkinsonismului în decursul  $\leq 1$  an după accidentul vascular cerebral cu evidența imagistică de infarct în zone sau în apropierea zonelor care măresc impulsurile eferente din ganglionii bazali sau scad activitatea talamocorticală în mod direct (adică, lacune în ganglionii bazali) sau 2) debutul insidios al parkinsonismului cu leziuni extinse ale materiei albe subcorticale, simptome bilaterale la debut și prezența tulburărilor de mers timpurii sau a disfuncției cognitive timpurii [15].

În baza criteriilor de mai sus, sunt sugerate două forme de PV: una cu debut acut, legată de infarctele ganglionare bazale și una cu progresie insidioasă, posibil asociată cu o ischemie mai difuză a materiei albe subcorticale [1, 16].

Winikates și Jankovic [22], de asemenea, au sugerat, un proces în două etape pentru identificarea PV. Etapa 1 implică identificarea sindromului parkinsonian și necesită prezența a cel puțin două din cele patru semne cardinale de parkinsonism (tremor în repaus, bradikinzie, rigiditate și pierderea reflexelor posturale). Etapa 2 implică atribuirea unui scor vascular (*Tabelul 2*). Două sau mai multe puncte sunt esențiale pentru diagnosticarea PV. Punctele sunt atribuite



Tabelul 1

**Criterii posibile pentru diagnosticul de Parkinsonism Vascular**

a. Bradikinezia, incluzând afectarea mersului, plus cel puțin una din următoarele: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tremor de repaus</li> <li>2. Instabilitate posturală (cauza vizuală, vestibulară sau proprioceptivă fiind excluse)</li> </ol>
b. Boala cerebrovasculară confirmată prin: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Examen neuroimagic (TC sau IRM cerebrală)</li> <li>2. Semne sau simptome de focar sugestive pentru stroke</li> </ol>
c. O relație între patologiile de mai sus: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Debut acut progresiv sau întârziat progresiv al parkinsonismului în asociere cu infarcte cerebrale plasate în sau în apropierea ariilor cerebrale care:           <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 cresc referențele din ganglionii bazali (GPe, SNpc)</li> <li>1.2 descresc în mod direct activitatea talamocorticală (VL al talamusului sau infarct frontal extins)</li> <li>1.3 sindrom parkinsonian ce constă din bradikinezie și rigiditate contralaterale, plus mers cu pași mici, apărut în decursul unui an după un stroke (VPa)</li> </ol> </li> <li>2. Parkinsonism cu debut insidios în asociere cu leziuni extinse ale materiei albe subcorticale, cu simptome bilaterale de la debut, cu apariția precoce a tulburărilor de mers sau a tulburărilor cognitive precoce (VPi)</li> <li>3. Criterii de excludere pentru PV:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istoric de traumatism craniocerebral repetat</li> <li>• Encefalită confirmată</li> <li>• Tratament cu neuroleptice la debutul simptomelor</li> <li>• Prezența unei tumor cerebrale la TC sau IRM</li> <li>• Prezența hidrocefaliei comunicante la TC sau IRM</li> <li>• Alte explicații alternative pentru parkinsonism</li> </ul> </li> </ol>

după cum urmează: Boală vasculară difuza dovedită patologic sau angiografic (Două puncte), Debutul parkinsonismului în decursul unei luni de la accidentul vascular cerebral (Un punct), Istoric de două sau mai multe accidente vasculare cerebrale (Un punct), Evidențierea neuroimagică a modificărilor vasculare în două sau mai multe teritorii vasculare (Un punct), Istoric de doi sau mai mulți factori de risc pentru accidentul vascular cerebral (hipertensiune arterială, fumat, diabet, hiperlipidemie, prezența bolilor cardiace asociate cu accident vascular cerebral (boala coronariană, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă congestivă, boala cardiacă valvulară, prolapsul valvei

mitrale, și alte aritmii), istoric familial de accident vascular cerebral, istoric de gută și boala vasculară periferică) (Un punct)

**Diagnostic diferențial**

Este foarte importantă diferențierea unui parkinsonism, presupus a fi vascular, ca fiind sau nu relaționat cu BP idiopatică. Parkinsonismul datorat accidentelor vasculare cerebrale sau altor cauze vasculare poate imita tulburări neurodegenerative idiopatice, cum ar fi PD sau PSP. Într-o revizuire sistematică a 25 de articole, pacienții cu parkinsonism vascular au fost mai în vârstă, cu o durată mai scurtă a bolii, prezen-

Tabelul 2

**Scorul vascular**

	Scor
Evidențe morfologice sau angiografice de boala vasculară difuză	2
Debutul parkinsonismului în decursul unei luni după stroke	1
Istoric de două sau mai multe accidente vasculare cerebrale	1
Istoric de doi sau mai mulți factori de risc vasculari	1
Evidențe neuroimagistice de patologie vasculară în două sau mai multe teritorii vasculare	1

Tabelul 3

## Semne / simptome sugestive pentru PV.

Simptomul	Remarci
Vârsta	Uşor mai înaintată
Bradikinezia	Poate fi mai puţin exprimată comparative cu BP
Cogniţia	Demenţă de tip subcortical
Durata bolii	Mai scurtă la prima prezentare
Evoluţia bolii	Acută progresivă, subacută progresivă, insidioasă, în trepte
Freezing-ul	Prezent sau absent
Tulburările de mers	Tulburări de mers bilaterale, mers cu paşi mici, dar baza lată, sinkineziile braţelor relative păstrate
Răspunsul L-DOPA	Poate fi robust sau absent, intoleranţă la L-DOPA
Implicarea părţii inferioare a corpului	Tipică
Durerea	Non-dopa-respovivă
Instabilitatea posturală şi căderile	Pot fi prezente precoce
Tulburările pseudobulbare	Se pot prezenta prin disfagie, dizartrie, labilitate emoţională
Semne piramidale	Secundare leziunilor ischemice
Rigiditatea	De tip mixt, paratonie, poate fi mai puţin exprimată comparative cu BP
Tulburări de sensibilitate secundare infarctelor cerebrale	Pot apărea
Simetricitatea manifestărilor clinice	Mai mult sau mai puţin simetrice
Tremorul	Nu este o manifestare de bază, rar poate fi de tipul numărului monedelor
Incontinenţa urinară	Poate apărea
Halucinaţiile vizuale	Necaracteristice

taţi cu dificultăţi de mers simetric, au fost mai puţin receptivi la levodopa şi au fost mai predispuşi la instabilitate posturală, căderi şi demenţă [8]. În Tabelul 3 sunt prezentate particularităţile clinice ale PV, care ar facilita un diagnostic diferenţial.

Este posibil ca unele forme de PV familial să reprezinte entitatea CADASIL, o arteriopatie autosomală dominantă asociată cu accident vascular cerebral şi demenţă, cauzată de mutaţii în gena notch de pe cromozomi 19p13.2 [7, 21]. Din cauza mutaţiilor multiple, pacienţii suspecţi de a avea acest sindrom trebuie să fie examinaţi pentru mutaţii în exonii 4, 5 şi 6 şi dacă testele sunt negative, ar trebui efectuată o biopsie cutanată, în căutarea depozitelor de material osmorfil granular, rezultatele fiind corelate cu imaginile IRM T2 [10]. La fel PV a fost descris şi în patologia moyamoya [17].

**Modificările neuroimagistice asociate parkinsonismului vascular.** Datele despre modificările neuroimagistice în PV sunt relativ sărace. Pentru a evidenţia leziunile vasculare sunt utilizate tomografia computerizată, imagistica prin rezonanţă magnetică şi angiografia cerebrală. Deşi modificările imagistice în PV sunt nespecifice şi slab definite, există anumite particularităţi care ar sugera etiologia vasculară

a parkinsonismului în detrimentul celei idiopatice. Modificările ischemice în teritorii vasculare multiple, ischemia materiei albe periventriculare, implicarea extinsă a materiei albe subcorticale, ischemia în ganglionii bazali şi trunchiul cerebral, precum şi atrofia corticală sunt mai semnificative şi mult mai frecvent observate la pacienţii cu PV [22] (*Figura 1*).

**Corelaţiile clinico-imagistice** şi diagnosticul de parkinsonism vascular. Criteriile de diagnostic pentru PV, sugerate de Zijlmans şi colab., care se utilizează pe scară largă, s-au bazat pe un studiu care a comparat creierele a 17 pacienţi, suspecţi că ar suferi de PV, cu creierele a 10 pacienţi vârstnici, care au avut hipertensiune arterială şi alţi factori de risc vascular pe parcursul vieţii, dar nu au avut semne sau simptome de parkinsonism. Acest studiu a constatat prezenţa de infarcte sau infarcte lacunare macroscopice vizibile, formate prin lărgirea spaţiilor perivascularare în nucleul caudat, putamen, globus pallidus şi talamus la 11 pacienţi din grupul cu parkinsonism, şi doar la unul singur din grupul de control. Studiul respectiv a mai constatat o severitate mult mai mare a afectării microscopice a vaselor mici în grupul cu PV comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, există şi alte aspecte [20] care merită a fi evidenţiate: (1) severita-

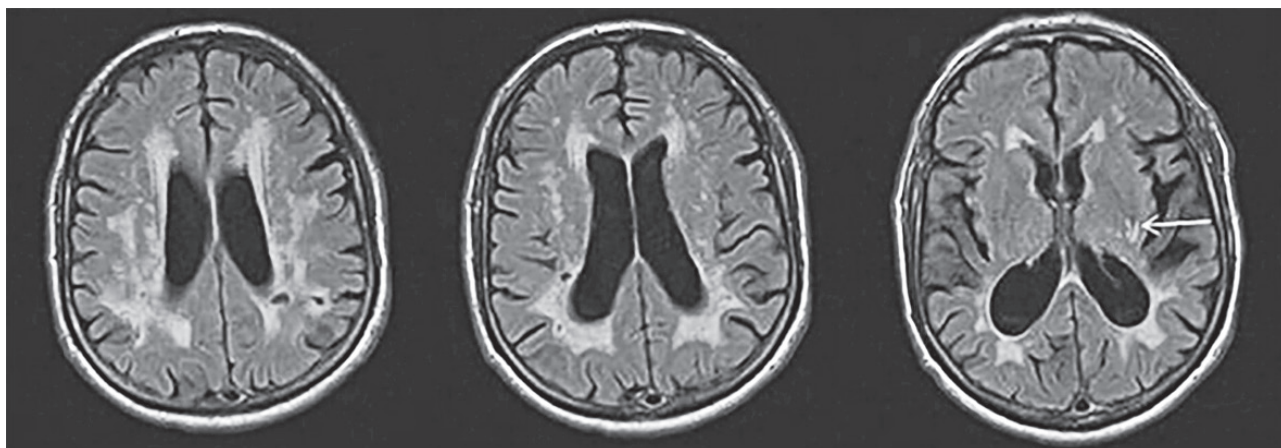


Figura 1. Implicarea extinsă a materiei albe subcorticale, ischemia materiei albe periventriculare, ischemia în ganglionii bazali

tea modificărilor microscopice ale vaselor mici a fost similară în zonele frontale, temporale, parietale, occipitale și striatale ceea ce sugerează lipsa specificității regionale; (2) 12/17 pacienți au avut pierderi de celule nigrale sugestive pentru natura neurodegenerativă a parkinsonismului; și (3) conform criteriilor propuse PV ar putea fi cu debut acut, întârziat sau insidios, cu parkinsonism unilateral sau bilateral, cu sau fără tulburări de mers și cu leziuni focale sau difuze, localizate oriunde în parenchim. Astfel de criterii clinice și neuroimagistice imprecise au contribuit la o delimitare diagnostică mai puțin clară, rezultând în prezentarea greșită a altor entități drept PV.

Mai mult, constatarea parkinsonismului (un criteriu esențial pentru diagnosticarea VP) necesită prezența unei adevărate bradikinezii, definită prin scădere progresivă a vitezei și amplitudei la mișcări repetitive, nu doar prin încetinirea mișcării. Acest lucru este adesea trecut cu vederea și diagnosticat greșit în cazul afecțiunilor tractului corticospinal, care se prezintă clinic în mod similar.

Corelația clinico - imagistică în PV a fost contestată de un studiu de tip caz-control [3] care a comparat pacienți cu spații perivasculare striatale lărgite la IRM ( $n = 27$ ) cu pacienți de aceeași vârstă și sex ( $n = 52$ ) fără spații perivasculare striatale lărgite sau lărgite minimal, și care a demonstrat rate similare de parkinsonism clinic în aceste grupuri (19% față de 17%; 1,09 [interval de încredere 95% (CI), 0,28-4,16]). Astfel, autorul a concluzionat că se cere un grad mare de scepticism atunci când simptomele clinice, de exemplu – parkinsonismul, se atribuie leziunilor vasculare identificate prin IRM.

De asemenea, merită subliniat faptul că parkinsonismul rar survine în urma unui accident vascular cerebral. Într-un studiu cu 220 autopsii cerebrale consecutive ale pacienților cu infarct cerebral, doar cinci au avut un istoric clinic de simptome parkinsoniene [4].

Mai mult, infarctele silențioase în ganglionii bazali au fost identificate la 40,2% din 219 de adulți consecutivi care au solicitat o evaluare medicală pentru o posibilă boală cerebrovasculară. [18]

#### **Mecanisme propuse pentru apariția parkinsonismului vascular.**

Ischemiile din ganglionii bazali sau leziunile ischemice ale materiei albe subcorticale întrerup conexiunile între ganglionii bazali, talamus și cortexul motor, ducând la perturbarea integrării senzorial-motorii, precum și la afectarea căilor reticulare descendente către centrele majore ale trunchiului cerebral.

Leziunile ischemice sub formă de infarcte lacunare care afectează ganglionii bazali, inclusiv talamusul, globul palid extern și putamenul, și care se extind în nucleul caudat și capsula internă, pot mima caracteristicile BP idiopatice [18].

Leziunile ischemice difuze ale materiei albe subcorticale produc adesea caracteristici clinice de parkinsonism de tip inferior cu o evoluție mai degrabă progresivă decât în trepte [20].

**Tratamentul parkinsonismul vascular.** Există mai multe opțiuni de tratament pentru parkinsonism, inclusiv levodopa, agoniști ai dopaminei cum ar fi ropinirol, inhibitori de monoaminooxidază B cum ar fi selegilina și inhibitorii catecol-O-metiltransferazei, cum ar fi entacapona, anticholinergice și amantadina. Dintre toate, levodopa, rămâne cel mai eficient și mai larg utilizat tratament medicamentos în BP.

Cu toate acestea, eficacitatea levodopei în PV este încă o zonă de discuție. Într-o meta-analiză recentă [12], care a inclus 14 studii transversale, două studii caz-control, două studii de cohortă și două studii clinico-patologice (au fost utilizate 17 studii în analiză), s-a concluzionat că aproximativ 30% dintre pacienții cu PV răspund la tratamentul cu levodopa, răspunsul fiind slab sau moderat. Răspunsul la levodopa este

mai bun în cazul pacienţilor cu PV cu leziuni vasculare plasate în conexiunile nigrostriatale, comparativ cu pacienţii cu PV cu alte localizări ale leziunilor vasculare. Alte trei studii (cu 20, 76 și 42 cazuri) au arătat că denervarea dopaminergică nigrostriatală dovedită prin SPECT fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)-tropane prezice un răspuns bun la levodopa.

Din studiile menționate mai sus, criteriile Zijlmans [23] au fost utilizate pentru diagnosticul PV în zece dintre studii, în timp ce criteriile Winikates [22] au fost utilizate în cinci studii ale meta-analizei, în restul studiilor PV nu a fost clar definit.

Există mai multe limitări ale studiului de mai sus: 1) PV a fost vag definit, 2) mărimi mici ale eşantioanelor, 3) analiza relației doză-răspuns nu a fost făcută în această meta-analiză, deci, studiul nu a evaluat dacă doza a avut o influență asupra răspunsului clinic.

Unele studii recente au arătat un răspuns pozitiv la levodopa la anumiți pacienți cu PV. Un studiu a analizat răspunsul L-dopa la 19 de pacienți cu parkinsonism cu lacune în regiunea ganglionilor bazali la TC și a constatat un răspuns pozitiv la 17 dintre ei. [6]. Mark și colab. au prezentat cazul unui pacient cu istoric de tremor de repaus și postural, rigiditate, boală cerebrovasculară, care a avut efect pozitiv de la tratamentul cu levodopa, autopsia căruia a demonstrat prezența bolii cerebrovasculare, fără corpi Lewy – dovezi ale originii vasculare a parkinsonismului în acest caz [9]. Un studiu realizat de Zijlmans et al. [24] pe 17 pacienți cu PV a demonstrat că tratamentul cu L-dopa (doza medie de 450 mg/zi, diapazonul 100-1000 mg/zi) a indus un răspuns excelent la trei pacienți, un răspuns bun la 9 pacienți și o ameliorare moderată la doi pacienți în cursul primului an de tratament cu levodopa, în timp ce trei pacienți nu au prezentat niciun răspuns la dozele de L-dopa de 300-400 mg/zi. Răspunsul suficient la levodopa în acest studiu nu a putut fi corelat cu tipul debutului bolii (acut sau insidios) sau localizarea simptomelor (membrile superioare sau inferioare, uni- sau bilateral) sau oricare dintre trăsăturile clinice dominante (tremor, rigiditate, akinezie sau tulburări de mers). S-a observat, însă, că acest răspuns pozitiv a fost corelat cu prezența leziunilor vasculare în sau în apropierea lui tracturilor nigrostriatale, adică infarcte sau lacune ischemice macroscopice, cauzate de spații perivasculare lărgite în putamen, nucleul caudat și globus pallidus sau pierderea microscopică a celulelor în substanța neagră. Răspunsu pozitiv la pacienții cu PV din studiul menționat mai sus a demonstrat prezența unor rezerve de terminațiuni nervoase dopaminergice striatale în cadrul unui tract nigrostriatal disfuncțional, rămase capabile de a transforma L-dopa exogenă în dopamină

și, astfel, de a restabili transmisia dopaminergică. Absența unui răspuns L-dopa la alți pacienți cu leziuni nigrostriatale poate fi din cauza creșterii insuficiente a eferențelor ganglioni bazali de către L-dopa care, nu a putut compensa activitatea talamocorticală disfuncțională [24].

Datele literaturii despre dozajul adecvat de levodopa în PV sunt restrânse. Datorită frecvenței înalte a tulburărilor cognitive și comportamentale ale acestor pacienți, ei nu tolerează medicamente antiparkinsoniene la fel de bine precum pacienții cu BP. Clinicienii ar trebui să țină cont de faptul că există riscul de agravare a confuziei, agitației și chiar instabilității posturale levodopa-induse la pacienții cu PV [19]. Dozele crescute de levodopa (50% extra), deși cu beneficii clinice aparente în bradikinezie și rigiditate, nu se traduc neapărat într-un beneficiu echivalent al tulburărilor de mers. Rețelele nondopaminergice pot fi afectate în mod diferit de patologia vasculară și, prin urmare, pot fi mai puțin receptivă la dopamină. Mersul poate fi un obiectiv complementar în cadrul dozării individualizate a levodopei în PV. Gago și colab. [5] au demonstrat îmbunătățiri ale diferitor aspecte ale mersului, inclusiv vitezei de mers, lungimii pasului, împingerii, ca urmare a unei doze supermaximale  $\geq 150\%$  de dimineată. Aproximativ o treime dintre pacienții cu parkinsonism vascular, în particular cei care răspund la levodopa și nu au paralizie verticală a privirii sau freezing, au o îmbunătățire tranzitorie a mersului după eliminarea a 35-40 ml de lichid cefalorahidian [13].

### Concluzie

Observațiile de mai sus au concluzionat că, în funcție de localizarea leziunilor vasculare, pacienții cu PV pot avea caracteristici clinice identice cu BP idiopatică. La fel, pacienții cu dovezi imagistice de leziuni nigrostriatale, tind să beneficieze mai mult de tratamentul cu levodopa, decât pacienții cu leziuni subcorticale ale materiei albe. Datele disponibile au arătat că nu există particularități clinice sau imagistice care să coreleze cu răspunsul la levodopa. Doar imagistica funcțională SPECT care demonstrează deficiența de dopamina-transportator este în măsură să prezică un răspuns mult mai bun la tratamentul cu levodopa. Astfel, studiile actuale SPECT, sugerează că PV pur dopa-responsiv, se datorează leziunilor ischemice sau hemoragice, care conduc la o deficiență dopaminergică presinaptică cu localizare în: substanța neagră, globus pallidus pars externa, nucleul ventro-lateral al talamusului sau în calea nigrostriatală. Doza adecvată de levodopa pentru un rezultat clinic favorabil nu a fost încă definită, singurul studiu în literatură sugerând o doză de 450 mg pe zi. Îmbu-

nătățirea simptomelor motorii și îmbunătățirea profilului mersului pot fi utilizate ca instrumente pentru măsurarea rezultatelor clinice ale tratamentului cu levodopa. În răutățirea confuziei, agitației și instabilității posturale pot limita dozele de medicament. În practica clinică, toți pacienții cu suspexie clinică de PV, în special cei cu leziuni în sau în apropiere de căile nigrostriatale și alte căi dopaminergice evidențiate prin IRM, indiferent de tipul debutului bolii sau de caracteristicile clinice dominante, ar trebui să primească un tratament cu L-dopa în doză adecvată > 450 mg/zi, pentru o perioadă suficient de lungă de timp, cel puțin 1 an, înainte de a concluziona prezența sau absența răspunsului.

### Bibliografie

- Alarcon F., Zijlmans J.C., Dueñas G., Cevallos N. *Post-stroke movement disorders: Report of 56 patients*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004; 75:1568-74.
- Benamer H.T., Grosset D.G. *Vascular parkinsonism: A clinical review*. Eur. Neurol., 2009; 61:11-5.
- Burnett M.S., Witte R.J., Ahlskog J.E. *Swiss cheese striatum: Clinical implications*. JAMA Neurol., 2014; 71:735-41.
- De Reuck J., Sieben G., de Coster W., Vander Ecken H. *Parkinsonism in patients with cerebral infarcts*. Clin. Neurol. Neurosurg., 1980; 82:177-85.
- Gago M., Ferreira F., Mollaei N., Rodrigues M., Sousa N., Bicho E., et al. *Gait analysis as a complementary tool in the levodopa dose decision in Vascular Parkinson's Disease*. Mov. Disord., 2017; 32 (suppl 2).
- Inzelberg R., Bornstein N.M., Reider I., Korczyn A.D. *Basal ganglia lacunes and parkinsonism*. Neuroepidemiology, 1994; 13:108-12.
- Joutel A., Dodick D.D., Parisi J.E., et al. *De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL*. Ann. Neurol., 2000; 47:388-391.
- Kalra S., Grosset D.G., Benamer H.T.: *Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review*. Mov. Disord., 2010; 25:149-156.
- Mark MH, Sage JI, Walters AS, Duvoisin RC, Miller DC. *Binswanger's disease presenting as levodopa-responsive parkinsonism: Clinicopathologic study of three cases*. Mov. Disord. 1995; 10:450-4.
- Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., et al. *Diagnostic strategies in CADASIL*. Neurology, 2002; 59:1134-1138.
- Mehanna R, Jankovic J. *Movement disorders in cerebrovascular disease*. Lancet Neurol. 2013; 12:597-608.
- Miguel-Puga A., Villafuerte G., Salas-Pacheco J., Arias-Carrión O. *Therapeutic interventions for vascular parkinsonism: A Systematic review and meta-analysis*. Front. Neurol., 2017; 8:481.
- Ondo W.G., Chan L.L., Levy J.K.: *Vascular parkinsonism: Clinical correlates predicting motor improvement after lumbar puncture*. Mov. Disord., 2002; 17:91-97.
- Park J. *Movement disorders following cerebrovascular lesion in the basal ganglia circuit*. J. Mov. Disord., 2016; 9:71-9.
- Peters S., Eising E.G., Przuntek H., Müller T. *Vascular parkinsonism: A case report and review of the literature*. J. Clin. Neurosci., 2001; 8:268-71.
- Siniscalchi A., Gallelli L., Labate A., et al. *Post-stroke movement disorders: Clinical manifestations and pharmacological management*. Curr. Neuropharmacol., 2012; 10:254-62.
- Tan E.K., Chan L.L., Yu G.X., et al.: *Vascular parkinsonism in moyamoya: Microvascularbiopsy and imaging correlates*. Ann Neurol., 2003; 54:836-840.
- Uehara T., Tabuchi M., Mori E. *Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia*. Stroke, 1999; 30:378-82.
- Wang T., Sharma S.D., Fox N., et al.: *Description of simple test for CADASIL disease and determination of mutation frequencies in sporadic ischemic stroke and dementia patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 69:652-654 2000
- Winikates J., Jankovic J. *Clinical correlates of vascular parkinsonism*. Arch. Neurol., 1999; 56:98-102.
- Zijlmans J.C., Katzenschlager R., Daniel S.E., Lees A.J. *The L-dopa response in vascular parkinsonism*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004; 75:545-7.

### Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față și de două ori, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
  - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
  - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
  - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
  - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
  - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

### Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
  - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
  - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
  - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
  - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
  - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
  - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
  - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
  - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
  - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
  - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei.**

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Gheorghe Țîbîrnă, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

**2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, prof. univ., rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

**5. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

**6. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

**7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

**8. IMSP Institutul de Ftizio pneumologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandru, director

**9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

**10. Centrul Național de Sănătate Publică.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

**11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

**DRAGI CITITORI,**

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 16.09.2019

Format 60x84/8

Coli de tipar 37,0

Tiraj: 260 ex.

Comanda nr. 14

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei  
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8