

MINISTERUL SĂNĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlul de manuscris
CZU: 616.24-002.5+616-097

CARAIANI OLGA
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE TUBERCULOZEI
PULMONARE INFILTRATIVE CU EVOLUȚIE SEVERĂ ÎN TRATAMENTUL DOTS

321.07 - FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată la Catedra de pneumoftiziologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Iavorschi Constantin doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Consultant științific:

Ghinda Serghei doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Referenți oficiali:

Haidarlî Ion doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Bodrug Nicolae doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Componența Consiliului Științific Specializat:

Sain Dmitri	președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător
Tudor Elena	secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Matcovschi Sergiu	doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Pisarenco Serghei	doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar
Djugostran Valeriu	doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător
Moscovciuc Ana	doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Privalov Elena	doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 14 iunie, ora 14:00, în ședința Consiliului științific specializat D 54 321.04.07-05 din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (Republica Moldova, or. Chisinau, str. C. Virnav 13, MD-2025, etajul 1, sala de conferințe).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca USMF „Nicolae Testemițanu” (bd. Ștefan cel Mare 165, MD-2004), Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (Republica Moldova, or. Chisinau, str. C. Virnav 13, MD-2025) și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la data de „_____” _____ 2017

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

doctor în științe medicale, conferențiar cercetător Tudor Elena

Conducător științific:

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător Iavorschi Constantin

Consultant științific:

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător Ghinda Serghei

Autor Caraiani Olga

© Caraiani Olga, 2017

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. În pofida tuturor eforturilor întreprinse în Republica Moldova în cadrul Programelor naționale de control al tuberculozei (TB) implementate în anii 1996-2000, 2001-2005, 2006-2010, boala continuă să rămână o problemă gravă de sănătate publică, manifestându-se prin răspândirea largă a acesteia în mijlocul populației [11]. Actualmente, în structura formelor clinice tuberculoza pulmonară infiltrativă după frecvență ocupă primul loc la cazurile noi pentru toate grupele de vârstă [14]. Din cele 5 variante radiologice notificate, o importanță deosebită prezintă forma clinico-radiologică infiltrativă cu afectare extinsă a parenchimului pulmonar, având evoluție severă, rapidă și definită pneumonie cazeoasă. Debutul pneumoniei cazeoase este acut, preluând masca pneumoniei comunitare severe. Evoluția procesului specific decurge printr-o progresie rapidă, adesea finalizându-se cu deces [3]. Datorită nespecificității tabloului clinic, erorile de diagnostic ale TB determină tergiversarea depistării cazului nou, în special din cauza debutului său sub aspectul pneumoniei comunitare cu evoluție trenantă. Ponderea diagnosticului pneumonie cazeoasă se estimează la 11-13% din structura formelor de tuberculoză pulmonară la cazurile noi. Mortalitatea înaltă prin această formă este determinată de diagnosticul tardiv și de inițierea tergiversată a tratamentului antituberculos. Polimorfismul manifestărilor clinico-imagistice ale TB pulmonare infiltrative conduce la stabilirea tardivă a diagnosticului pozitiv din cauza dificultăților diagnosticului diferențial cu pneumoniile comunitare [3]. Începând cu anul 2014, în algoritmul diagnosticului de TB pulmonară a fost inclus un test molecular nou, Xpert MTB/Rif, care identifică prezența mutației genei rProb responsabile de rezistența către cel mai important preparat antituberculos – rifampicina [15]. În pofida marilor investiții în echiparea infrastructurii cu tehnologie nouă, sensibilitatea mult mai joasă decât cea expusă în sursele științifice internaționale menține dificultatea diagnosticului diferențial [19]. În aproximativ 30% din cazurile cu TB, diagnosticul prezumptiv eronat de „pneumonie comunitară” cauzează tergiversarea depistării și condiționează ponderea înaltă a formelor clinico-radiologice de TB pulmonară severă cu afectare extinsă a parenchimului pulmonar [4]. În ultimii 10 ani, în Republica Moldova incidența pneumoniei a variat de la 4 la 6,6/1000 de persoane. Rata afecțiunilor aparatului respirator în structura deceselor la nivel național rămâne înaltă (6,3%), astfel încât anual se înregistrează mai mult de 600 de decese prin pneumonie [13]. În pofida progreselor înregistrate în diagnosticul și tratamentul pneumoniei indicele mortalității nu se micșorează, fapt ce nu-și găsește explicație [13, 22]. Particularitățile morfopatologice actuale sunt reflectate în creșterea ponderii formelor grave de pneumonie, oligosimptomatice, cu evoluție trenantă și resorbție incompletă a infiltratelor parenchimotoase sub tratamentul etiotrop, având o evoluție marcată spre pneumofibroză extinsă [4, 7].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În pofida implementării pe scară națională a unui algoritm clar de investigare a persoanelor din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, majoritatea acestora se depistează cu forme avansate de TB, la ei înregistrându-se o rată redusă a succesului terapeutic și rată înaltă a mortalității [10, 12]. Cercetările științifice demonstrează că multitudinea factorilor de risc externi în grupurile morbide se suprapun celor endogeni, prin faptul că TB este rezultatul interacțiunii *M. tuberculosis* cu genotipul uman [11,18]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic, evoluției bolii și rezultatului terapeutic [17]. Totuși, particularitățile răspunsului imun în TB și aspectele de diferențiere cu pneumonia severă și pneumonia trenantă nu sunt pe deplin elucidate. Metodele de diagnostic curent utilizate în practica clinică întâmpină dificultăți din cauza sensibilității joase a microscopiei sputei, duratei îndelungate de obținere a rezultatului culturii, dar și a specificității joase a testului cutanat la tuberculină. O speranță mare prezintă metodele imunologice cu utilizarea antigenelor specifice ale *M. tuberculosis*. Aspectele inovative de diagnostic diferențial al TB cu pneumoniile comunitare reprezintă probleme științifice care necesită abordate în cadrul cercetărilor actuale [4].

Scopul cercetării: Studierea particularităților clinice și paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluție severă în tratamentul DOTS, pentru elaborarea tacticii de diagnostic diferențial cu pneumonia comunitară severă.

Obiectivele cercetării: 1) Studierea caracteristicilor generale, sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și ale pacienților cu pneumonie comunitară severă și pneumonie trenantă. 2) Evaluarea manifestărilor clinice, aspectelor radiologice, indicatorilor de laborator (imunologici și bacteriologici) și tactica de tratament al bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și al pacienților cu pneumonie comunitară severă și pneumonie trenantă. 3) Identificarea factorilor de risc determinanți ai evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative. 4) Elaborarea tacticii de diagnostic diferențial al tuberculozei pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și pneumonia trenantă.

Metodologia cercetării științifice: Studiul realizat a fost de tip selectiv, descriptiv și prospectiv; în cazul cercetării grupurilor de risc – de tip retrospectiv-observațional, iar în cazul cercetării imunității celulare și umorale – de tip intervenție-observație.

Noutatea științifică: Pentru prima dată în Republica Moldova în cadrul strategiei DOTS au fost evaluați factorii de risc ai evoluției severe a TB pulmonare infiltrative. A fost elaborată tactica de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și pneumonia trenantă.

Problema științifică soluționată în teză: Au fost elucidate particularitățile clinico-paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluție severă, identificați factorii de risc de îmbolnăvire și elaborată tactica de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și trenantă.

Importanța teoretică: A fost efectuat un studiu amplu al cauzelor sociale, economice, epidemiologice, clinice, radio-imagistice, bacteriologice și de tratament ale evoluției severe a TB pulmonare infiltrative. S-a constatat că vârsta comparativ mai tânără, adresabilitatea directă către medicul de familie, simptomatologia specifică de lungă durată a sindromului de intoxicație endogenă și bronhopulmonar (astenia, scăderea ponderală vădită, subfebrilitatea, transpirațiile profuze, tusea non-responsivă la medicația simptomatică) sunt particularități ale infiltratului pulmonar de geneză tuberculoasă. Iar vârsta înaintată, debutul simptomatic acut, starea generală grav alterată determinată de dispnee de grad înalt și febră caracterizează infiltratele pulmonare din pneumonia comunitară cu evoluție severă și trenantă. Titrul imunoglobulinelor a fost nesemnificativ mai mare în lotul bolnavilor de tuberculoză severă, comparativ cu pneumonia severă, a diminuat mai lent, fenomene care, fiind ajustate la concentrația serică diminuată a anticorpilor naturali, demonstrează hiperactivarea imunității umorale prin epuizarea rezervelor anticorpilor naturali circulanți. Sensibilizarea limfocitară „in vitro” sub acțiunea antigenului PPD-L aplicată serului recoltat atât pre-, cât și postcurativ demonstrează specificitatea infiltratului pulmonar al bolnavilor lotului de studiu I și II, iar testele de sensibilizare sub acțiunea antigenilor nespecifici (stafilococic, streptococic, pneumococic) pot fi utilizate ca reper de diagnostic etiologic diferențial.

Valoarea aplicativă a cercetării: Rezultatele cercetărilor efectuate au contribuit la elaborarea metodei de diagnostic al TB pulmonare la pacienții cu simptome caracteristice și rezultat negativ la examinarea microbiologică, destinată utilizării de către pneumoftiziologi, și a metodei de determinare a intoxicației endogene, destinată utilizării de către medicii de laborator.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Caracteristicile biologice (sex masculin, vârstă tânără), social-economice (statut economic precar, nivel educațional scăzut, statut de persoană solitară, deprinderi nocive) și epidemiologice au influențat evoluția severă a TB pulmonare.

2. Criteriile majore de apreciere a severității TB pulmonare cu evoluție severă sunt localizarea polisegmentară și bilaterală, cu distrucții masive și diseminație. Perturbările sistemului imun, care au demonstrat evoluția severă apreciată prin devierea la stânga a formulei leucocitare, indicatorii măriți ai intoxicației endogene (Kalf-Kalif, Ostrovski, Vasiliev,

concentrația serică a complexelor imune circulante), diminuarea indicatorilor funcționali ai rezistenței nespecifice (activitatea totală hemolitică a complementului, epuizarea rezervelor circulante ale anticorpilor naturali, cantitatea crescută a fracțiilor complementului) au dezvoltat hiperactivitatea răspunsului imun umoral (titrele înalte ale imunoglobulinelor de cele 3 clase (IgG, IgA, IgM) agravat de efectul de hipersensibilizare a antigenelor micobacteriene și a tratamentului antituberculos (titrul înalt al IgE).

3. Particularitățile distincte ale bolnavilor de TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă față de bolnavii cu pneumonii cu evoluție severă și pneumonii trenante sunt: sexul masculin, vârsta tânără, caracteristicile social-economice defavorizante, deprinderile nocive și condițiile epidemiologice agravante. Pe de altă parte: vârsta înaintată și comorbiditățile au predispus dezvoltarea pneumoniei comunitare cu evoluție severă și evoluție trenantă.

4. Particularitățile cu informativitate predictivă majoră pentru originea specifică a infiltratului pulmonar față de cea nespecifică sunt: localizarea infiltratului în mai mult de 3 segmente pulmonare și localizarea în ambii plămâni, distrucția țesutului pulmonar și diseminăția bronhogenă. Predictivitate medie comparativ cu lotul de bolnavi de pneumonie severă sunt: statutul economic dezavantajat, nivelul de trai sub limita medie, fumatul, consumul de alcool, iar comparativ cu lotul de bolnavi de pneumonie trenantă – nivelul de trai sub limita medie, consumul de alcool.

5. Particularitățile biumorale distinctive pentru TB față de pneumonii au constat în gradul sever al perturbărilor imune (deficiența severă a imunității celulare, gradul înalt al intoxicației endogene, deficitul imunității nespecifice, hipersensibilizarea pre-, dar mai mult postcurativă) ajustate rigidității parametrilor investigați sub acțiunea tratamentului etiologic.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului sunt susținute printr-un certificat de inovare și implementate în Laboratorul de Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, în Laboratorul de Biochimie și la Catedra de pneumoftiziologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Anumite rezultate ale studiului sunt susținute printr-un brevet de invenție: „Metoda de determinare a intoxicației endogene la copii” Nr. 961, 31/10/2015 și o inovație: „Metoda de diagnostic al tuberculozei pulmonare la pacienții cu simptome caracteristice și rezultatul negativ la examinarea microbiologică Nr. 5536, 15/06/2016.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: Conferința internațională INSPIR. Ediția VI. Iași, România, 2008; la a III-a Conferința internațională a doctoranzilor. Universitatea de Medicină și Farmacie. Târgu Mureș, România, 2010; la Conferința internațională INSPIR Iași-Chișinău, 14-16 octombrie 2011; in X-th International Congress of Young Researches. Chișinău, 2012; на XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Казань, Россия, 2013; на IV межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Тверь, Россия, 2015; на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы коморбидности при заболеваниях дыхания и туберкулезе». Черновцы, Украина, 2015. Materialele tezei au fost audiate și aprobate la ședința Catedrei de pneumoftiziologie (proces-verbal nr. 1 din 22.06.2016).

Publicații la tema tezei. Rezultatele studiului au fost expuse în 31 de lucrări științifice publicate, dintre care 21 articole (3 articole fără coautori) și 8 teze. Articole în reviste științifice internaționale – 4; Articole în reviste științifice naționale, categoria B – 10, categoria C – 7; Teze la foruri științifice internaționale – 6; Teze la foruri științifice naționale – 2.

Volumul și structura tezei. Lucrarea conține: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, indice bibliografic care include 185 de surse științifice. Lucrarea este expusă pe 127 de pagini de text de bază electronic și este ilustrată cu 68 de tabele, 11 de figuri și 2 anexe.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, pneumonie, factori de risc, imunologie.

CONȚINUTUL TEZEI

1. TUBERCULOZA PULMONARĂ INFILTRATIVĂ ȘI PNEUMONIA COMUNITARĂ

Capitolul include sinteza a 185 de referințe bibliografice la tema studiată în baza căreia a fost analizată situația epidemiologică de TB și a infecțiilor tractului respirator inferior în Republica Moldova. Demonstrăm importanța studiului actual, prin fenomenul incidenței înalte a morbidității „cazului nou” de TB cu localizare pulmonară (2014-80,4/100.000, 2015-70,1/100.000 de locuitori) [3]. Rezervorul infecțios în populația sănătoasă reprezintă bolnavii de TB pulmonară baciliferi, purtători de leziuni distructive extinse [10,21]. Odată cu primoinfecția sau suprainfecția tuberculoasă în decurs de 6-14 săptămâni are loc constituirea hipersensibilității întârziate și formarea granuloamelor tuberculoase (foliculii Koester). Sub influența anumitor factori de risc (comorbidități, promiscuitate, deprinderi nocive, virulență și densitatea crescută a bacililor inhalați) dezvoltarea hipersensibilității celulare întârzie, fapt ce determină diseminarea, chiar și generalizarea infecției [19,17]. Astfel, infecția tuberculoasă evoluează într-o pneumonie cazeoasă, apreciată până în 1992 ca o formă nosologică distinctă a TB pulmonare cu evoluție acută. Pneumonia cazeoasă este polisegmentară, afectând un plămân, mai rar ambii, fapt ce o diferențiază slab de pneumonia comunitară severă [3]. Pneumonia, entitate nosologică distinctă printre infecțiile respiratorii este cea mai importantă boală infecțioasă respiratorie a adultului cu risc pentru evoluție nefavorabilă. Anual, se înregistrează peste 3 milioane de cazuri de îmbolnăviri de pneumonie în țările UE. Estimativ se consideră că acest număr este determinat de formele cu evoluție moderată și severă, deoarece formele ușoare sunt tratate în condiții de ambulatoriu. [13,20].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

În corespundere cu scopul și obiectivele propuse spre realizare, în studiu au fost incluși 374 de bolnavi de ambele sexe și de vârste diferite. Studiul a fost selectiv, descriptiv și prospectiv, s-a efectuat conform modelului liniar, structurat pe etape: scop-loturi-cercetarea cazului-colectarea datelor-interpretare. Pentru a descrie, a analiza și compara particularitățile clinice și paraclinice ale TB pulmonare infiltrative cu evoluție severă, acești bolnavi au fost distribuiți în 4 loturi: lotul de studiu I a fost constituit din 129 de pacienți cu TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă de tip „pneumonie cazeoasă” și inclusiv 59 pacienți de tip lobitei; lotul de studiu II a fost constituit din 125 de pacienți cu TB pulmonară infiltrativă limitată (afectarea a 1 sau 2 segmente pulmonare); lotul de control 1 a fost constituit din 55 de pacienți cu pneumonie comunitară cu evoluție trenantă; lotul de control 2 a fost constituit din 65 de pacienți cu pneumonie comunitară cu evoluție severă, conform criteriilor PSI. Lotul de martor a inclus 50 de persoane sănătoase (controlul de laborator). Structura studiului este prezentată schematic în Figura 2.1.

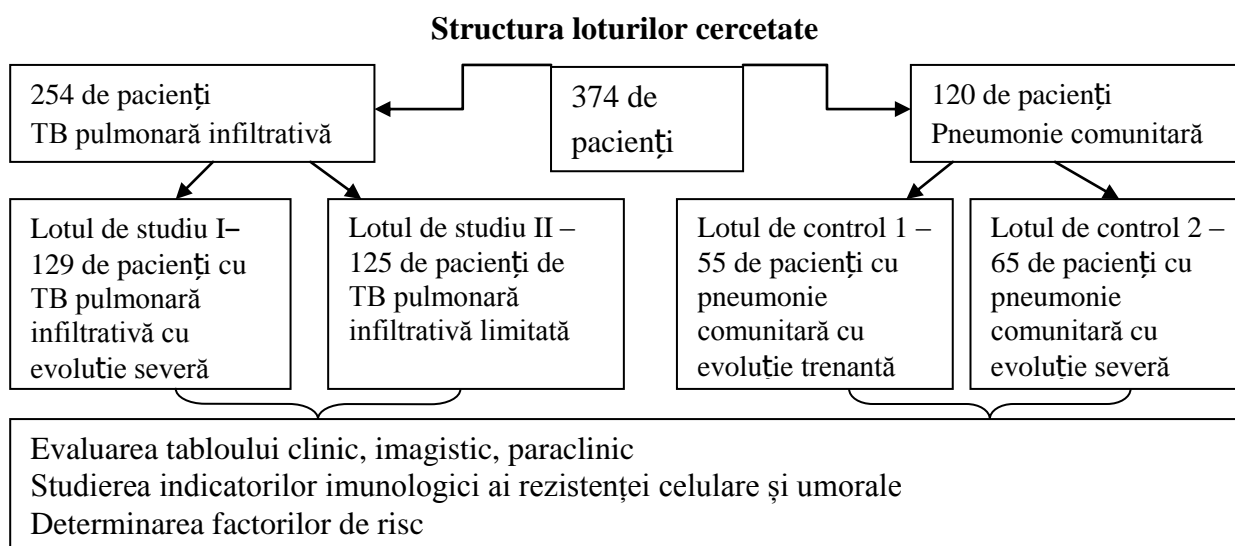


Fig.2.1 Structura loturilor cercetate.

Examenle de laborator: hemoleucograma, indicii leucocitari de intoxicație, examenul microbiologic al sputei și examenul radiologic al cutiei toracice. Bolnavii tratați în secțiile IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” au fost examinați în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie până la începutul tratamentului și la finele acestuia. **Investigațiile imunologice:** reacția de transformare blastică a limfocitelor sub acțiunea mito-genilor și antigenilor (tuberculină, stafilococ, streptococ, pneumococ), ponderea limfocitelor T, B și subpopulațiile lor, activitatea fagocitară a neutrofilelor prin testul de reducere a sării de nitro-blue-tetrazoliu, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, activitatea hemolitică totală a complementului, concentrația serică a complexelor imune circulante, reacția Paul-Bunell, concentrația imunoglobulinelor din clasele A, G, M, E. Rezultatele explorărilor clinice, instrumentale și de laborator colectate au fost înregistrate în anchete tematice prelucrate statistic. Procesarea statistică a rezultatelor de laborator s-a efectuat în mod computerizat. Pentru estimarea statistică a diferențelor rezultatelor în loturi s-a utilizat criteriul neparametric Fisher (diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$) și parametric criteriul Student (diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$) [8].

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI PARACLINICE COMPARATIVE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE INFILTRATIVE CU EVOLUȚIE SEVERĂ

3.1. Aspectele sociodemografice, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă

Studiul relevă rezultatul analizei comparative pe un lot de 129 de bolnavi de TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și de 125 de bolnavi de TB pulmonară infiltrativă limitată. Am constatat o predominare semnificativă a bărbaților în ambele loturi, 97 (75,19±3,80%) în lotul de studiu I și 96 (76,80±3,77%) în lotul de studiu II ($p < 0,001$). De tuberculoză se îmbolnăvesc în special păturile social vulnerabile. Astfel, numărul persoanelor neangajate în câmpul muncii a fost majoritar în ambele loturi, în lotul de studiu I cu 109 (84,49±3,18%) cazuri, comparativ cu 116 (92,80±2,31%) cazuri în lotul de studiu II.

Starea materială a pacienților a fost constatată ca nesatisfăcătoare preponderent în lotul de studiu I, 79 (61,24±4,29%) de bolnavi și 50 (40,00±4,38%) de bolnavi în lotul de studiu II. Bolnavii cu condiții satisfăcătoare de trai au predominat în lotul de studiu II, 75 (60,00±4,38%) comparativ cu doar 50 (38,76±4,29%) de bolnavi în lotul de studiu I. Persoanele fără un loc de trai reprezintă o problemă majoră ce le-ar permite accesul la servicii medicale primare și specializate. Prezența în lotul de studiu I doar a 12 (9,30±2,55%) cazuri denotă despre starea precară a fiecărui al zecelea bolnav de tuberculoză severă. Referitor la apartenența la anumite grupuri de risc sporit de îmbolnăvire de TB, a fost constatată că migranții în 44 (34,10±4,17%) de cazuri au constituit a treia parte a lotului de studiu I. Aceștia au predominat semnificativ în lotul de studiu I, 44 (34,10±4,17%) de bolnavi, comparativ cu 18 (14,40±3,14%) bolnavi în lotul de studiu II ($p < 0,001$). Deci, migranții sunt mai expuși evoluției severe a TB, deoarece se confruntă cu problema depistării tardive. Fumatul este o deprindere nocivă foarte răspândită printre bolnavii de TB. Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare au fost constatate într-o proporție aproximativ similară în ambele loturi. Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de TB reprezintă contactul tuberculos. S-a stabilit că o treime dintre bolnavii lotului de studiu I, 43 (33,33±4,15%), a fost în contact cu sursa de infecție tuberculoasă, iar 33 (25,58±3,84%) de pacienți au provenit din focar epidemic de TB. În lotul de studiu II doar 26 (20,80±3,63%) de pacienți au avut contact tuberculos, 13 (10,40±2,73%) au provenit din focar de TB.

3.2. Particularitățile de depistare, aspectele clinice și de diagnostic ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă

S-a constatat o rată mică a bolnavilor depistați pe cale activă în ambele loturi, 21 (16,27±3,25%) de cazuri în lotul de studiu I și 24 (19,20±3,52%) de cazuri în lotul de studiu II. Motivele adresării la medic au demonstrat că tusea cu o durată mai mare de 4 săptămâni a predominat nesemnificativ în lotul de studiu II, 77 (61,60±4,35%) de bolnavi, comparativ cu 60 (55,55±4,78%) de bolnavi în lotul de studiu I, iar febra a predominat nesemnificativ în lotul de

studiu I, 26 (24,07±4,11%) de cazuri, comparativ cu 18 (14,40±3,14%) cazuri în lotul de studiu II. Semnele clinice care demonstrează apariția complicațiilor, precum hemoptiziile și durerile toracice, au predominat semnificativ atingând pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$) în lotul de studiu I, hemoptizii în 14 (12,96±3,23%) cazuri față de 4 (3,20±1,57%) cazuri în lotul de studiu II cu un $p < 0,01$, respectiv dureri toracice la 8 (7,40±2,52%) cazuri, comparativ cu 2 cazuri (1,60±1,12%) cu $p < 0,05$; datele sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1 Evoluția acuzelor și motivele adresării la medic (abs.,%)

Indici	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Precoce (<1 lună)	19	14,72±3,12	33	26,40±3,94	<0,05
Tardiv (>1 lună)	110	85,27±3,12	92	73,60±3,94	<0,05
Tuse	60	55,55±4,78	77	61,60±4,35	>0,05
Febră	26	24,07±4,11	18	14,40±3,14	>0,05
Hemoptizii	14	12,96±3,23	4	3,20±1,57	<0,01
Dureri toracice	8	7,40±2,52	2	1,60±1,12	<0,05

Starea generală a bolnavului a reprezentat un criteriu de determinare a calității vieții. S-a evidențiat gravitatea stării clinice a lotului de studiu II: ușoară la 50 (40,00±4,38%) de bolnavi și respectiv medie la 75 (60,00±4,38%) de bolnavi, comparativ cu 31 (24,03±3,76%) de cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,001$), bolnavii lotului de studiu I, având o stare generală gravă în 53 (41,08±4,33%) de cazuri și extrem de gravă în 45 (34,88±4,19%) de cazuri. Am constatat că atât expresivitatea sindromului de intoxicație endogenă, cât și a celui bronhopulmonar au predominat în lotul bolnavilor de TB pulmonară severă, 129 (100%) de cazuri și 84 (67,20±3,09%) de cazuri în lotul de studiu II, respectiv în 129 (100%) de cazuri cu sindromul bronhopulmonar în lotul de studiu I, comparativ cu 77 (61,60±4,35%) de bolnavi în lotul de studiu II, cu $p < 0,001$.

Ajustând informativitatea saturometriei cu oxigen a sângelui capilar, am constatat că valoarea medie a $SaO_2 = 93,48 \pm 0,63\%$ în aer liber. Depistarea pasivă, tardivă și expresivitatea mărită a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar au definit particularitățile clinice ale TB pulmonare cu evoluție severă. Bolile cronice respiratorii nespecifice au predominat în lotul de studiu II, 21 (38,18±6,55%) de cazuri, comparativ cu 19 (20,43±4,18%) cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,05$). La același grad de concludență au predominat și bolile aparatului gastrointestinal (ulcerul gastroduodenal, gastrita, enterocolitele), 18 (32,72±6,32%) bolnavi în lotul de studiu I, comparativ cu 17 (18,28±4,00%) bolnavi în lotul de studiu II. Bolile cardiovasculare au fost diagnosticate doar în lotul de studiu I, 9 (9,67±3,06%) bolnavi. Îngrijorător de mare este ponderea bolnavilor diagnosticați cu alcoolism cronic, 24 (25,00±4,41%) de cazuri în lotul de studiu I. Studiind aspectele radiologice, am constatat afectarea extinsă a parenchimului pulmonar la întreg lotul bolnavilor cu TB pulmonară cu evoluție severă. La 5 (3,87±1,69%) bolnavi dintre aceștia au fost afectate 3 segmente, ceilalți 124 (96,12±1,69%) de bolnavi având 4 și mai multe segmente afectate. Componentele fazei evolutive, care demonstrează severitatea majoră a TB, le-au reprezentat distrucțiile pulmonare la majoritatea bolnavilor, 120 (93,02±2,24%) de cazuri, și diseminația bronhogenă la întreg lotul de studiu I, fibroza pulmonară s-a identificat la fiecare al treilea bolnav, 32 (24,80±3,80%) de cazuri în lotul de studiu I. Epanșamentul pleural și aderențele pleurale s-au identificat într-o proporție mică de cazuri din lotul de studiu I, în 3 (2,32±1,32%) cazuri s-a determinat pleurezic și în 10 (7,75±2,35%) cazuri aderențe pleurale. Analizând lotul de studiu II, am constatat afectarea limitată a parenchimului pulmonar. Astfel, un singur segment a fost afectat doar în 4 (3,20±1,57) cazuri, semnul definitoriu al tuberculozei, precum infiltrația pulmonară, s-a determinat la toți pacienții, indici de gravitate, precum distrucția parenchimatoasă și diseminația, au fost identificați într-o proporție mai mică, comparativ cu lotul de tuberculoză severă, 14 (11,20±2,82%) cazuri cu distrucție și 8 (6,40±2,18%) cazuri cu diseminație. Pleurezia a fost identificată la 6 (4,80±1,91%) bolnavi, iar aderențele pleurale la 15 (12,00±2,90%) bolnavi. Comparând loturile, am observat gravitatea particularităților radiologice în lotul de studiu I, manifestate prin predominarea ($p < 0,001$)

afectării polisegmentare, 124 (96,12±1,69%) de cazuri, localizării bilaterale în 120 (93,02±2,24%) de cazuri, comparativ cu 7 (5,60±2,05%) cazuri în lotul de studiu II, prezența distrucțiilor pulmonare în 120 (93,02±2,24%) de cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 14 (11,20±2,82%) cazuri în lotul de studiu II, diseminația bronhopulmonară în 129 (100%) de cazuri, comparativ cu 8 (6,40±2,18%) cazuri în lotul de studiu II; datele sunt prezentate în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Aspecte radiologice caracteristice TB pulmonare infiltrative (abs.,%)

Semne radiologice	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
1 segment	0	0	4	3,20±1,57	<0,05
2 segmente	0	0	121	96,80±1,57	<0,001
3 segmente	5	3,87±1,69	0	0	<0,001
>3 segmente	124	96,12±1,69	0	0	<0,001
Unilateral	9	6,97±2,24	118	94,40±1,57	<0,001
Bilateral	120	93,02±2,24	7	5,60±2,05	<0,001
Infiltrație	129	100	125	100	>0,05
Destrucție	120	93,02±2,24	14	11,20±2,82	<0,001
Diseminație	129	100	8	6,40±2,18	<0,001
Pleurezie	3	2,32±1,32	6	4,80±1,91	>0,05
Fibroză pulmonară	32	24,80±3,80	0	0	<0,001
Aderențe pleurale	10	7,75±2,35	15	12,00±2,90	>0,05

3.3. Particularitățile bacteriologice ale bolnavilor cu tuberculoză severă

Studiind caracteristica microbiologică a pacienților la depistare, am stabilit că microscopic pozitivi la colorația Ziehl-Neelson pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți (BAAR) au predominat pacienții lotului de studiu I, 105 (91,32±2,63%) de cazuri și 52 (41,60±4,41%) de cazuri în lotul de studiu II (p<0,001). Aceasta se explică prin prezența distrucțiilor extinse ale parenchimului pulmonar, ceea ce determină baciliferitatea, în perioada fazei intensive a tratamentului antituberculos au decedat 14 (10,85±2,73%) bolnavi ai lotului de studiu I. Rata debacilării în lotul de studiu I a constituit 88%, iar în lotul de studiu II a constituit 95%. La finele lunii a 5-a câțiva bolnavi ai lotului de studiu I, 5 (3,87±1,69%) cazuri, au rămas microscopic pozitivi, fiind constatat eșecul terapeutic. Spectrul rezistenței medicamentoase în lotul de studiu I relevă că 5 (22,72±8,93%) bolnavi au avut monorezistență primară, 2 (9,09%) bolnavi au fost rezistenți la rifampicină și 3 (13,63%) bolnavi rezistenți la izoniazidă. În cazul polirezistenței – 13 (59,09±10,48%) bolnavi, la fiecare dintre ei s-a constatat un alt tip de rezistență: 3 pacient cu rezistență HS, 2 pacient – rezistență la RS, 4 pacient – rezistență la HSE, 4 pacient – HE. Pe parcursul tratamentului s-a identificat multidrogrezistență la 4 (18,18±8,22%) bolnavi din același lot, dintre care la 3 – rezistență la HR și la 1 – rezistență la HRSE. Spectrul rezistenței în lotul de studiu II: dintre cei 12 bolnavi cu rezistență primară, 4 (33,33±13,61%) bolnavi au fost multidrog-rezistenți și 8 (66,66%) au avut alte tipuri de rezistență. Din cauza numărului mic de bolnavi nu a fost posibilă o generalizare statistică.

3.4. Factorii de risc ai evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative

Evaluarea formală a particularităților definitorii ale TB pulmonare infiltrative cu evoluție severă a apreciat condițiile predispozante dezvoltării acesteia, aprecierea raportului riscurilor a identificat factorii de risc și puterea impactului acestora asupra evoluției bolii. Risc major au constituit factorii: localizarea TB polisegmentare, în ambii plămâni, particularitățile morfologice agravante: distrucțiile parenchimoase și diseminația de diferită geneză. Risc mediu au conferit factorii: statutul civil solitar, istoricul de migrație, consumul de alcool, comorbiditățile, complicațiile TB, calea de depistare pasivă, microscopia pozitivă a sputei. Cu risc mic au fost apreciați factorii: statutul economic dezavantajat, condiții sub nivelul mediu de trai, istoricul recent de migrație, contactul tuberculos; datele sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Factorii de risc ai evoluției severe a TB

Factori de risc	Definiție	Raport de risc		FA %
		RR	(95% Î)	
Economic dezavantajat	Neangajat, șomer, invalid, pensionar	1,42	1,08 - 1,88	29,6
Școlarizare incompletă	Studii primare, studii medii incomplete	1,56	1,24 - 1,99	35,9
Civil solitar	Celibatar, divorțat, văduv	1,75	1,39 - 2,20	42,9
Nivel de trai jos	Sub nivelul mediu de trai	1,53	1,19 - 1,97	34,6
Migrația	Aflat peste hotare mai mult de 3 luni în ultimele 12 luni	1,60	1,28 - 2,01	37,5
Consumul de alcool	Consumul cronic/abuziv/alcoolismul cronic	1,96	1,57 - 2,44	48,9
Comorbiditățile	BCRN/BAGI/DZ/B20/BRC/Bneo/TID	1,85	1,38 - 2,48	45,9
Contactul tuberculos	Recunoașterea sursei de infecție	1,34	1,05 - 1,70	25,4
Tratament întârziat	Mai mult de 60 de zile de la debutul simptomatologiei	1,49	1,02 - 2,18	32,9
Localizare polisegmentară	Infiltratul pulmonar extins pe mai mult de 3 segmente	25,59	10,84-60,45	96,1
Localizare bilaterală	Infiltrate pulmonare în ambii plămâni	13,33	7,09 - 25,06	92,5
Distrucții și diseminație	Zone de hipertransparențe pulmonare vizibile prin metodele radioimagistice	11,94	6,35 - 22,44	91,6
Sputa baciliferă	Microscopia pozitivă la depistare	2,14	1,56 - 2,92	53,3
Complicații	Pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax, hemoragie pulmonară, fibroză pulmonară	1,91	1,57 - 2,34	47,6

Notă: Î – interval de încredere; RR – riscul relativ, FA – factorul atribuibil; BCRN-boli cronice respiratorii nespecifice, BAGI-boli ale aparatului gastro-intestinal, B20 – infecția HIV, BRC-boli renale cronice, Boli neoplazice, TID-tratament imunodepresiv.

3.5. Particularitățile terapeutice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă

Totalitatea pacienților examinați în cadrul studiului, în urma notificării și înregistrării diagnosticului de caz nou de TB pulmonară, au fost supuși tratamentului antituberculos. Diferențiind categoriile de tratament am constatat, că, conform regimului adaptat cazului nou de TB, pacienții ambelor loturi au fost tratați în egală măsură. Evaluând parcursul tratamentului, am constatat că tratamentul a fost înlocuit cu regim individualizat într-o proporție egală în ambele loturi, 18 (13,95±3,05%) cazuri în lotul de studiu I și 8 (6,40±2,18%) cazuri în lotul de studiu II, fiind determinat de variabilitatea spectrului rezistenței la medicamentele antituberculoase.

3.6. Studiul comparativ al reactivității imunologice și rezistenței preimune a bolnavilor cu tuberculoză pulmonară cu evoluție severă și tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată

Unul dintre biomarkerii intoxicației endogene recent inclus în studii de cercetare este nivelul gradual al complexelor imune circulante, apreciat prin metoda de precipitare cu polietilenglicol în 3 concentrații. Astfel, cantitatea complexelor imune circulante cu masă moleculară mare (PEG-2,5%), având toxicitate redusă, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu lotul martor, însă gradul de majoare a fost mai mare în lotul de studiu I ($p < 0,001$) față de lotul de studiu II ($p < 0,01$). Postcurativ a fost apreciată reducerea semnificativă și similară a nivelului crescut de complexe imune circulante în ambele loturi ($p < 0,01$). Cantitatea complexelor imune circulante cu masă moleculară medie (PEG-4,2%), având toxicitate medie, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu lotul martor, însă gradul de majorare a fost mai mare în lotul de studiu I ($p < 0,001$) comparativ cu ($p < 0,01$) lotul de studiu II. Postcurativ a fost apreciată reducerea semnificativă și similară a nivelului crescut de complexe imune circulante în ambele loturi ($p < 0,01$). Cantitatea complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG-8%), având toxicitate mare, a fost semnificativ mai mare, comparativ cu lotul martor, însă gradul de majorare a fost mai mare în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Postcurativ a fost apreciată reducerea semnificativă și similară a nivelului crescut de complexe imune circulante în ambele loturi ($p < 0,05$) (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Indicatori ai intoxicației endogene (M ± ES)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu I (n=48)		Lotul de studiu II (n=21)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
PEG-2,5% u.d.o.	11,2±0,74	48,1±4,00●	33,9± 2,58◆	29,8±4,14●	16,5±1,70◆■
PEG-4,2% u.d.o.	29,9±1,57	83,8±6,12●	63,6±2,74◆	66,4±4,59●	47,3±4,09◆■
PEG-8,0% u.d.o.	282±10,7	542±33,6●	445±17,7◆	353±24,9●	269±22,5◆■

Notă: ● – diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul persoanelor sănătoase;

◆ – diferență statistic semnificativă între loturi înainte (1) și după (2) tratamentul intensiv;

■ – diferență statistic semnificativă între lotul de studiu I și lotul de studiu II.

Activitatea funcțională a neutrofilelor, evaluată prin testul de reducere a sării de nitro-blue-tetrazoliu (NBT), până la tratament a fost mai redusă la bolnavii lotului de studiu I ($0,11 \pm 0,005$ u.c. $p < 0,001$), comparativ cu lotul martor, apreciindu-se o valoare cvasinormală obținută în lotul de studiu II ($0,14 \pm 0,009$ u.c.). Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după numărul fagocitar (NF), până la tratament a fost veridic mai scăzută la bolnavii lotului de studiu I ($68,1 \pm 1,69$ %, $p < 0,001$) decât la lotul martor a avut și o valoare normală în lotul de studiu II ($78,5 \pm 1,35$ %). Postcurativ numărul neutrofilelor capabile să fagociteze a crescut în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu II ($87,0 \pm 1,74$ %, $p < 0,001$) față de lotul de studiu I ($73,1 \pm 1,69$ %, $p < 0,05$). Activitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după indicele fagocitar (IF), până la tratament a fost practic normală în lotul de studiu II ($5,0 \pm 0,19$ u.c.) și nesemnificativ mai mare față de lotul de studiu I ($4,6 \pm 0,13$ u.c.). Postcurativ indicatorul a crescut în ambele loturi, însă mai exprimat în lotul de studiu II ($5,8 \pm 0,17$ u.c. $p < 0,01$) decât în lotul de studiu I ($5,0 \pm 0,14$ u.c. $p < 0,05$).

Ponderea cantitativă a limfocitelor T în ambele loturi a fost diminuată la un grad similar de concludență, însă mai important în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Tratamentul antituberculos standard a determinat creșterea ponderii acestora, însă mai intens în lotul de studiu II ($p < 0,01$) față de lotul de studiu I ($p < 0,05$). Activitatea funcțională a limfocitelor T, apreciată prin testul de trans-formare blastică la fitohemaglutinină precurativ a fost diminuată în ambele loturi, însă gradul concludenței a fost mai mare în lotul de studiu I ($p < 0,001$). La finele fazei intensive activitatea funcțională a crescut în ambele loturi, însă mai evident în lotul de studiu II ($70,3 \pm 0,87$ %, $p < 0,001$) față de lotul de studiu I ($60,5 \pm 1,50$ %, $p < 0,05$). Apreciind precurativ subpopulația limfocitelor T-helper a fost identificată o creștere a indicatorului în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu I ($40,5 \pm 0,44$ %, $p < 0,01$) față de lotul de studiu II ($40,9 \pm 1,11$ %, $p < 0,05$). Subpopulația T-supresoare a fost diminuată similar în ambele loturi, fiind mai evidentă în lotul de studiu I ($53,5 \pm 0,65$ %, $p < 0,001$). Ponderea procentuală a subpopulației limfocitare CD20 a fost crescută la același grad de concludență în ambele loturi, față de lotul martor, însă mai important în lotul de studiu I ($16,4 \pm 0,40$ %, $p < 0,001$). Dinamica curativă a demonstrat reducerea indicatorului, însă mai importantă în lotul de studiu I ($14,9 \pm 0,60$ %, $p < 0,05$) față de lotul studiu II ($p < 0,001$). Titrul IgG s-a constatat a fi similar mărit în ambele loturi față de lotul martor, totuși mai sever în lotul de studiu I ($18,7 \pm 0,39$ g/l, $p < 0,001$), postcurativ reducându-și valoarea similar în ambele loturi ($p < 0,05$). Titrul IgA s-a constatat a fi similar mărit în ambele loturi față de lotul martor, totuși mai vădit în lotul de studiu I ($3,5 \pm 0,08$ g/l, $p < 0,001$), iar postcurativ s-a apreciat reducerea nivelului în ambele loturi. Pragul statistic l-a atins doar lotul de studiu II ($p < 0,05$). Titrul IgM în lotul de studiu I ($1,8 \pm 0,08$ g/l) s-a constatat a fi mai mare față de lotul martor ($p < 0,001$), iar în lotul de studiu II ($1,5 \pm 0,07$ g/l) s-a menținut în limitele normei. Postcurativ indicatorul s-a redus în ambele loturi, însă veridic doar în lotul de studiu II ($1,3 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,05$). Cantitatea eozinofilelor a fost semnificativ mai mare în lotul de studiu I ($3,3 \pm 0,68$ %, $p > 0,05$) și nesemnificativ mai mare în lotul de studiu II, comparativ cu lotul martor. Postcurativ a fost apreciată o creștere semnificativă a cantității eozinofilelor ($5,4 \pm 0,72$ %, $p > 0,05$) și menținerea lor la un nivel stabil în lotul de studiu II. Luând ca punct de reper creșterea eozinofilelor în sângele periferic, am analizat titrul IgE, care s-a constatat a fi mai mare,

comparativ cu lotul martor în ambele loturi ($p < 0,001$). Postcurativ s-a redus în ambele loturi, însă pragul statistic l-a atins doar în lotul de studiu II ($124 \pm 28,6$ IU/ml, $p < 0,05$). Raportul limfocitar relativ CD4/CD8 a fost semnificativ crescut în ambele loturi, însă mai exprimat în lotul de studiu I ($3,4 \pm 0,21$ u.c. $p < 0,001$) față de lotul de studiu II ($3,3 \pm 0,65$ u.c. $p < 0,01$).

Imunitatea celulară specifică apreciată prin reacția de transformare blastică a limfocitelor la antigenul tuberculinic PPD-L s-a apreciat a fi mult mărită în ambele loturi de bolnavi, comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$), fiind determinată o diferență concludentă între loturi ($p < 0,05$). Imunitatea celulară specifică la PPD-L deprimată mai important în lotul de studiu I, față de lotul de studiu II, postcurativ s-a reabilitat mai eficient în lotul de studiu II față de lotul de studiu I, ceea ce reprezintă un marker al evoluției severe a tuberculozei. Apreciind cantitatea anticorpilor antituberculoși circulanți, am constatat creșterea titrului anticorpilor în ambele loturi comparativ cu lotul martor, însă mai vădit în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Postcurativ s-a constatat o creștere a indicatorului în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu II ($p < 0,01$). Astfel, a fost demonstrat că deficitul sensibilizării limfocitare la antigenul tuberculinic și dinamica insidioasă de reducere a valorii acesteia demonstrează severitatea procesului tuberculos. Transformarea blastică a limfocitelor *in vitro* la antigenul stafilococic a deviat nesemnificativ față de indicatorul martor în lotul de studiu I atât pre-, cât și postcurativ și a fost mult crescută în lotul de studiu II față de lotul martor ($p < 0,05$) și față de lotul de studiu I ($p < 0,05$). Un tablou similar a fost obținut și în privința sensibilizării limfocitare la antigenii streptococici. În lotul de studiu I au fost obținute rezultate fără modificări veridice postcurative. În lotul de studiu II bolnavii au manifestat o hipersensibilizare statistic veridică față de lotul de studiu I ($p < 0,05$), fără a se demonstra o diferență statistică față de lotul martor, la finele tratamentului fazei intensive obținându-se o creștere veridică ($p < 0,01$). În ceea ce privește sensibilizarea lotului de studiu I, la antigenii pneumococului a fost demonstrată o hiposensibilizare concludentă față de lotul martor ($p < 0,01$) și o creștere a sensibilizării postcurative ($p < 0,01$) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Caracteristica imunității celulare și umorale ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu I (n=35)		Lotul de studiu II (n=21)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL tuberculină %	2,0±0,21	2,8±0,35●	3,8±0,43◆	4,8±0,48●	6,9±0,47◆■
TTBL stafilococ %	1,7±0,21	1,8±0,18	2,3±0,29	2,6±0,31●■	3,8±0,46◆■
TTBL streptococ %	1,3±0,18	1,1±0,12	1,6±0,22	1,9±0,28■	3,2±0,31◆■
TTBL pneumococ %	0,7 ± 0,12	0,3±0,04●	0,5±0,10	0,6±0,13	1,2±0,15◆■
Ac antiTB udo	2,3±0,09	6,6±0,36●	5,5±0,40◆	3,9±0,41●■	2,4±0,29◆■

Notă: ● – diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul persoanelor sănătoase;

◆ – diferență statistic semnificativă între loturi înainte (1) și după (2) tratamentul intensiv;

■ – diferență statistic semnificativă între lotul de studiu I și lotul de studiu II.

4. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE COMPARATIVE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE INFILTRATIVE ȘI PNEUMONIEI COMUNITARE

4.1. Aspecte de diferențiere a tuberculozei pulmonare cu evoluție severă și pneumoniei cu evoluție severă. Caracteristica comparativă a aspectelor sociodemografice, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă și pneumonie cu evoluție severă

Studiul reprezintă rezultatul analizei comparative pe un lot format din 129 de bolnavi de TB severă și din 65 de bolnavi de pneumonie comunitară severă. Conform repartiției după sexul pacienților am observat o predominare semnificativă a bărbaților comparativ cu femeile în ambele loturi. Astfel în lotul de studiu I au fost 97 ($75,19 \pm 3,80\%$) de bărbați, iar în lotul de control 2 – 41 ($63,07 \pm 5,98\%$) de bărbați, cu același prag de semnificație statistică ($p < 0,01$). Analizând ponderea bolnavilor defavorizați social prin categorisirea lor în funcție de antrenarea în câmpul muncii, am constatat că persoanele neangajate au predominat în lotul de studiu I în

109 (84,49±3,18%) cazuri, comparativ cu 38 (58,46±6,11%) de cazuri în lotul de control 2, iar persoanele angajate au predominat în lotul de control 2 – 27 (41,53±6,11%) de cazuri față de 20 (15,50±3,18%) de cazuri în lotul de studiu I, la același gradient de semnificație statistică ($p<0,001$). Au fost înregistrate persoanele pensionate în lotul de control 2 – 10 (15,38±4,47%) cazuri, comparativ cu 6 (4,65±1,85%) cazuri în lotul de studiu I. Pacienții cu un nivel de trai satisfăcător au predominat în lotul de control 2 – 64 (98,46±1,52%) de cazuri, comparativ cu doar 50 (38,76±4,29%) de cazuri în lotul de studiu I și la același nivel de concludență pacienții cu un nivel de trai nesatisfăcător au predominat în lotul de studiu I, 79 (61,24±4,29%) de cazuri și doar 2 (3,07±2,14%) cazuri în lotul de control 2. Migranții au constituit 44 (34,10±4,17%) de cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 11 (16,92±4,65%) cazuri în lotul de control 2, fumătorii au constituit 87 (67,44±4,12%) de cazuri în lotul de studiu I față de 16 (24,61±5,34%) cazuri în lotul de control 2, consumatorii cronici de alcool – 60 (46,51±4,39%) de cazuri față de 6 (9,23±3,59%) cazuri în lotul de control 2 și bolnavii de alcoolism cronic – 24 (18,60±3,42%) de cazuri față de 3 (4,61±2,60%) cazuri în lotul de control 2. Persoanele care au fost încarcerate în instituții penitenciare au fost identificate doar în lotul de studiu I – 7 (5,42±1,99%) cazuri, iar utilizatori de droguri intravenoase (UDI) s-au depistat într-un număr redus în ambele loturi.

4.2. Particularitățile de management al cazului, aspectele clinice și de diagnostic al tuberculozei severe și pneumoniei cu evoluție severă

Studiind managementul cazului, am constatat că majoritatea bolnavilor au apelat la serviciile medicale primare, 95 (73,64±3,87%) de bolnavi ai lotului de studiu I și 51 (78,46±5,09%) ai lotului de control 2. Specialistul pneumoftiziolog a confirmat mai frecvent diagnosticul de pneumonie comunitară severă – 14 (21,53±5,09%) cazuri decât cel de TB – 13 (10,07±2,65%) cazuri, însă pragul de semnificație statistică nu a fost atins. Simptomatologie severă cu o durată de până la 7 zile a predominat în lotul de control 2, 61 (93,84±2,98%) de cazuri, iar o simptomatologie cu o durată de mai mult de 1 lună a predominat în lotul de studiu I – 110 (85,27±3,12%) cazuri. S-a demonstrat că febra fără răspuns clinic la medicația simptomatică a predominat în lotul de control 2 – 54 (83,07±4,65%) de cazuri, comparativ cu 26 (24,07±4,11%) de cazuri în lotul de studiu I ($p<0,001$). Hemoptiziile au condiționat adresarea la medic a 14 (12,96±3,23%) bolnavi în lotul de studiu I față de 4 (3,20±1,57%) bolnavi din lotul de control 2. Tusea a fost caracteristică bolnavilor în ambele loturi, 60 (55,55±4,78%) de cazuri în lotul de studiu I și 77 (61,60±4,35%) de cazuri în lotul de control 2. Dureri toracice au acuzat la adresare doar un număr restrâns de pacienți, 8 (7,40±2,52%) în lotul de studiu I, comparativ cu 2 (1,60±1,12%) bolnavi în lotul de control 2. Examenul microbiologic al sputei la bolnavii cu pneumonie oferă corectitudinea diagnosticului etiologic doar în 20-30% din cazuri. Am constatat că în lotul de control 2 s-a izolat cel mai frecvent *Candida albicans*, 27 (41,53±6,12%) de cazuri, într-o proporție mai mică *Stafilococcus aureus*, 5 (7,69±3,31%) cazuri, *Streptococcus pneumoniae*, 3 (4,61±2,61%) cazuri, *Klebsiella pneumoniae*, 3 (4,61±2,98%) cazuri, *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (3,07±2,14%) cazuri, *Moraxella catarrhalis*, 2 (3,08±2,15%) cazuri, *Streptococcus β hemolytic*, 1 (1,54±1,52%) caz. S-au izolat tulpini ale microorganismelor care aparțin florei normale a tractului respirator superior: *Streptococcus viridans* – 8 (12,30±4,08%) cazuri. Testele serologice pentru virusul gripal A tipul H1N1 au fost efectuate doar la bolnavii din lotul de control I, drept urmare s-a confirmat diagnosticul etiologic la 4 (6,15±2,98%) cazuri. Identificarea agentului etiologic a fost posibilă mai frecvent concludent în lotul de control 2 – 28 (43,08±6,14%) de cazuri. A fost determinat scorul PSI (Pneumonia Severity Index), conform căruia riscul moderat a predominat în lotul de studiu I – 46 (35,65±4,21%) de cazuri, comparativ cu lotul de control 2 – 16 (24,61±5,34%) cazuri ($p>0,051$), cu risc înalt a prevalat în lotul de control 2 – 49 (75,38±5,34%) de cazuri, comparativ cu lotul de studiu I – 83 (64,34±4,21%) de cazuri ($p>0,05$). Am constatat că bolnavii cu comorbidități au predominat semnificativ în lotul de control 2, în 65 (100%) de cazuri, comparativ cu 93 (74,40±3,90%) de cazuri în lotul de studiu I, atingând pragul de semnificație statistică ($p<0,01$). Bolile cronice respiratorii nespecifice (BCRN cu includerea bronșitei cronice, BPCO) au predominat în lotul de studiu I în 19 (20,43±4,18%) cazuri, comparativ cu 11 (16,92±4,65%) cazuri în lotul de control 2. Bolile

aparaturii gastrointestinale (BAGI cu includerea ulcerului gastroduodenal, gastritei cronice) au fost identificate într-o proporție similară, în 17 (18,28±4,00%) cazuri în lotul de studiu I și în 9 (13,84±4,28%) cazuri în lotul de control 2. Bolile hepatice cronice, precum hepatita cronică și ciroza hepatică au predominat nesemnificativ în lotul de control 2, în 12 (18,46±4,81%) cazuri și 9 (9,67±3,06%) cazuri în lotul de studiu I. Bolile renale cronice, precum pielonefrita cronică au fost diagnosticate într-o proporție similară în 4 (4,30±2,10%) cazuri în lotul de studiu I și în 4 (6,15±2,98%) cazuri în lotul de control 2. Infecția HIV (B20) a predominat, însă nesemnificativ, în lotul cu tuberculoză, 5 (3,87±1,69%) cazuri și 1 (1,53±1,53%) caz în lotul de control 2. Diferențe concludente au fost constatate între ponderea bolnavilor cu diabet zaharat, 4 (4,30±2,10%) cazuri în lotul de studiu I și 11 (16,92±4,65%) cazuri în lotul de control 2 (p<0,05). Bolile cardiovasculare (în baza hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice) au predominat în același lot, în 12 (18,46±4,81) cazuri în lotul de control 2 față de 9 (6,97±3,06%) cazuri în lotul de studiu I (p<0,05). Iar alcoolismul cronic, prin diagnostic confirmat a predominat în lotul de studiu I, în 28 (21,70±3,63%) de cazuri și 6 (9,23±3,59%) cazuri în lotul de control 2 (p<0,01). Studiind aspectele radiologice, am constatat afectarea extinsă pe mai mult de 3 segmente a parenchimului pulmonar la întreg contingentul bolnavilor investigați, 129 (100%) de cazuri în lotul de studiu I și 52 (80,00±4,96%) de cazuri în lotul de control 2. În cadrul lotului de studiu I localizarea bilaterală a predominat semnificativ statistic în 120 (93,02±2,24%) de cazuri, comparativ cu cea unilaterală în 9 (6,97±2,24%) cazuri (p<0,001). În lotul de control 2 ambele tipuri de localizări au fost practic similar identificate, 35 (53,84±6,18%) de cazuri – bilaterală și 30 (46,15±6,18%) de cazuri – unilaterală. Evoluția infiltrației pneumonice în fibroză pulmonară a fost stabilită în lotul de studiu I, 32 (24,80±3,80%) de cazuri, comparativ cu 11 (16,92±4,65%) cazuri în lotul de control 2. Aderențele pleurale au fost identificate în proporție mică, 10 (7,75±2,35%) cazuri în lotul de studiu I și 15 (23,07±5,22%) cazuri în lotul de control 2.

4.3. Studiul comparativ al reactivității imunologice și rezistenței preimune a bolnavilor cu tuberculoză pulmonară cu evoluție severă (comparativ cu pneumonia cu evoluție severă)

Apreciind expresivitatea intoxicației endogene prin determinarea concentrației serice a complexelor imune circulante, am constatat că cantitatea complexelor imune cu masă moleculară mare a fost crescută în ambele loturi (p<0,001). Postcurativ s-a apreciat diminuarea mai exprimată în lotul de control 2 (p<0,001). Concentrația serică a complexelor imune circulante cu masă moleculară medie a fost crescută în ambele loturi (p<0,001). Postcurativ s-a apreciat diminuarea mai exprimată în lotul de control 2 (p<0,001), pentru lotul de studiu I constituind (p<0,01). Concentrația serică a complexelor imune circulante cu masă moleculară mică a fost crescută în ambele loturi (p<0,001). Postcurativ s-a apreciat diminuarea concentrației lor, însă oricum în lotul de studiu I a rămas mai mare decât în lotul de control 2 (p<0,01) (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Indicatori ai intoxicației endogene (M ± ES)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu I (n=48)		Lotul de control 2 (n=32)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
PEG-2,5% u.d.o.	11,2±0,74	48,1±4,00●	33,9± 2,58◆	51,3±4,25●	33,1± 2,99◆
PEG-4,2% u.d.o.	29,9±1,57	83,8±6,12●	63,6±2,74◆	76,9±5,21●	56,1±2,63◆
PEG-8,0% u.d.o.	282±10,7	542±33,6●	445±17,7◆	500±41,1●	377±22,6◆

Notă: ● – diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul persoanelor sănătoase;

◆ – diferență statistic semnificativă în loturi pre- (1) și postcurativ (2);

■ – diferență statistic semnificativă între lotul de studiu I și lotul de control 2.

Activitatea funcțională a neutrofilelor apreciată prin testul de reducere a sării de nitro-blue-tetrazoliu (NBT) a fost diminuată în ambele loturi față de lotul martor, însă mai evident în lotul de studiu I (0,11±0,005 u.c. p<0,001), comparativ cu lotul de control 2 (0,12±0,005 u.c. p<0,05). Dinamica pozitivă postcurativă a fost apreciată în ambele loturi, însă gradul concludenței l-au atins doar bolnavii din lotul de control 2 (0,14±0,007 u.c. p<0,05). Numărul fagocitar, adică

ponderea celulelor sistemului macrofagal capabil pentru fagocitoză, a fost diminuată în ambele loturi la același grad de concluzivitate statistică $p < 0,001$. Postcurativ s-a apreciat o dinamică evidentă în ambele loturi, însă mai exprimată în lotul de control 2 ($76,1 \pm 1,05\%$, $p < 0,01$), comparativ cu lotul de studiu I ($73,1 \pm 1,69\%$, $p < 0,05$). Activitatea funcțională fagocitară în ambele loturi a fost similară față de lotul martor, totuși postcurativ a fost identificată creșterea acesteia, însă mai evidentă în lotul de control 2 ($5,6 \pm 0,10$ u.c. $p < 0,001$) față de lotul de studiu I ($5,0 \pm 0,14$ u.c. $p < 0,05$). Ponderea precucativă a limfocitelor CD3 în ambele loturi a fost mult redusă față de lotul martor ($p < 0,001$). Postcurativ indicatorul a crescut vădit statistic doar în lotul de studiu I ($55,8 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$). Ponderea precucativă a CD4 a fost similară cu cea a lotului martor, însă postcurativ a crescut concluziv doar în lotul de studiu I ($42,0 \pm 0,61\%$, $p < 0,05$). Ponderea precucativă a CD8 a fost diminuată în ambele loturi similar față de lotul martor ($p < 0,001$), iar postcurativ a fost apreciată o tendință spre creștere la întreg contingentul de bolnavi. Raportul relativ al CD4/CD8 precucativ a fost similar crescut în ambele loturi ($p < 0,001$). Activitatea funcțională limfocitară apreciată prin RBTL la PHA a fost similară diminuată în ambele loturi față de lotul martor ($p < 0,001$). Postcurativ dinamica pozitivă spre accelerare a funcționalității a fost evidentă statistic doar în lotul de studiu I ($60,5 \pm 1,50\%$, $p < 0,05$), fiind iarăși incriminată durata scurtă a antibioterapiei nespecifice. Ponderea precucativă a CD20 a fost similară crescută în ambele loturi ($p < 0,001$), demonstrându-se diminuarea similară a indicatorului în ambele loturi ($p < 0,05$). Titrul IgG a fost crescut în ambele loturi similar față de lotul martor ($p < 0,001$), micșorându-se semnificativ doar în cel de studiu I ($17,1 \pm 0,43$ g/l, $p < 0,05$). Dinamică similară a fost obținută și pentru IgA, care a demonstrat un titru crescut similar în ambele loturi ($p < 0,001$), micșorându-se semnificativ doar în cel de studiu I ($3,2 \pm 0,09$ g/l, $p < 0,05$). O dinamică similară a demonstrat titrul IgM, încât de la un nivel mai mare precucativ în lotul de studiu I față de lotul martor ($p < 0,001$) a diminuat semnificativ postcurativ ($p < 0,05$), iar în lotul de control 2 valorile au fost practic normale.

Cantitatea eozinofilelor a fost mai mare, comparativ cu lotul martor în ambele loturi, însă pragul statistic l-a atins doar lotul de studiu I ($3,3 \pm 0,68\%$, $p > 0,05$). Postcurativ indicatorul a crescut în ambele loturi, însă pragul statistic l-a atins lotul de studiu I ($5,4 \pm 0,72\%$, $p < 0,05$), devenind la nivel și mai mare față de lotul martor ($p < 0,01$). Titrul IgE a fost crescut în ambele loturi față de lotul martor, mai vădit în cel de studiu I ($230 \pm 34,5$ IU/ml, $p < 0,001$), comparativ cu lotul de control 2 ($49 \pm 11,1$ IU/ml, $p < 0,01$). S-a constatat același raport relativ al CD4/CD8 precucativ mai crescut în lotul de studiu I ($3,4 \pm 0,21$ u.c. $p < 0,001$), comparativ cu lotul de control 2 ($3,1 \pm 0,22$ u.c. $p < 0,001$). Sensibilizarea celulară specifică caracterizată prin rezultatele reacției de transformare blastice la antigenul PPD-L a demonstrat o sensibilizare limfocitară înaltă față de lotul martor în lotul de studiu I ($p < 0,05$) și o hiposensibilizare limfocitară în lotul de control 2 ($p < 0,01$).

Tabelul 4.2. Imunitatea celulară specifică ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu I (n=35)		Lotul de control 2 (n=27)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL tuberculină %	2,0±0,21	2,8±0,35●	3,8±0,43◆	1,2±0,12●	1,3±0,09■
TTBL stafilococ %	1,7±0,21	1,8±0,18	2,3±0,29	3,1±0,28●■	4,2±0,35◆■
TTBL streptococ %	1,3±0,18	1,1±0,12	1,6±0,22	2,3±0,23■	3,7±0,30◆■
TTBL pneumococ %	0,7 ± 0,12	0,3±0,04●	0,5±0,10	1,1±0,14■	1,7±0,16◆■
Ac antiTB u.d.o.	2,3±0,09	6,6±0,36●	5,5±0,40◆	0,8±0,10	0,4±0,07◆

Notă: ● – diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul persoanelor sănătoase;

◆ – diferență statistic semnificativă între loturi înainte (1) și după (2) tratamentul intensiv;

■ – diferență statistic semnificativă între lotul de studiu I și lotul de control 2.

Hipersensibilitatea limfocitară la antigenul micobacterian PPD-L caracterizează specificitatea procesului specific, iar dinamica insidioasă sub influența tratamentului reprezintă un indicator de prognostic al evoluției severe a TB. Sensibilizarea celulară specifică la antigenul

stafilococic a fost diminuată nesemnificativ în lotul de studiu I și semnificativ crescută în lotul de control 2 față de lotul martor ($p < 0,001$), evaluarea sensibilizării limfocitare la antigenul pneumococic. Deci, o hiposensibilizare evidentă a fost apreciată în lotul de studiu I ($p < 0,01$) și hipersensibilizare în lotul de control 2 ($p < 0,05$), față de lotul martor, demonstrându-se o diferență mare între loturile de bolnavi ($p < 0,001$) (Tabelul 4.2).

4.4. Caracteristicile comparative ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu extindere limitată față de pneumonia cu evoluție trenantă. Caracteristica aspectelor socio-demografice, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată față de pneumonia cu evoluție trenantă

Studiul reflectă rezultatul analizei comparative realizată pe un lot format din 125 de bolnavi de TB pulmonară infiltrativă limitată și 55 de bolnavi de pneumonie trenantă. Comparând distribuția cazurilor în funcție de sexul bolnavilor, am constatat că bărbații au predominat în ambele loturi, 94 (75,19±3,80%) de bărbați și, respectiv, 33 (60,00± 6,60%) de bărbați. În lotul de control 1 nivelul economic al pacienților a fost mai înalt, astfel persoanele angajate au constituit 21 (38,18±6,55%) de cazuri față de 9 (7,20±2,31%) în lotul de studiu II ($p < 0,01$). Nivelul social a fost mai înalt în lotul de control 1, unde am consemnat un număr evident mai mare al funcționarilor, 9 (16,36±4,98%) cazuri în lotul de control 1 și 3 (2,40±1,36%) în lotul de studiu II. Persoanele pensionate conform vârstei au predominat în lotul de control 1 – 17 (30,90±6,23%) și 11 (8,80±2,53%) – în lotul de studiu II ($p < 0,01$), cifre determinate de vârsta mai înaintată a bolnavilor de pneumonie. Persoanele cu un nivel de trai nesatisfăcător au predominat în lotul de studiu II – 50 (40,00±4,38%) de pacienți și doar 6 (10,90±4,20%) în lotul de control 1. Persoanele fără loc de trai au fost consemnate doar în lotul de studiu II – 12 (9,30±2,55%) cazuri. Migranți au fost identificați mai mult în lotul de studiu II, 18 (14,40±3,14%) cazuri și 13 (23,63±5,72%) cazuri în lotul de control 1. Foști deținuți au fost înregistrați doar în lotul de studiu II – 4 (3,20±1,57%) bolnavi. Fumătorii activi au predominat în același lot – 80 (64,00±4,29%) de bolnavi și 13 (23,63±5,72%) bolnavi în lotul de control 1. Consumatorii cronici și abuzivi de alcool au fost identificați într-o pondere substanțială în lotul de studiu II, comparativ cu câteva cazuri în lotul de control 1. Utilizatori de droguri intravenoase (UDI) au fost identificați într-un număr redus în ambele loturi.

4.5. Particularitățile de depistare, aspectele clinice și de diagnostic al tuberculozei pulmonare infiltrative cu extindere limitată

Analizând comparativ etapele de formulare a diagnosticului final, am constatat că medicul de familie a depistat și direcționat spre investigațiile de diagnostic cu precădere bolnavii de TB – 91 (73,64±3,87%) de cazuri față de doar 21 (38,18±6,55) de cazuri în lotul de control 1 ($p < 0,001$). Medicul specialist pneumoftiziolog a stabilit mai frecvent diagnosticul de pneumonie trenantă (34 (61,81±6,55%) de cazuri), comparativ cu diagnosticul de tuberculoză (34 (26,35± 3,87) de cazuri), $p < 0,001$. Evaluând durata evoluției acuzelor până la stabilirea diagnosticului de bază, am observat acuze pe o durată mai mare de 4 săptămâni, dar nedepășind 2 luni au fost identificate la toți bolnavii lotului de control 1. În lotul de studiu II, 92 (73,60±3,94%) de cazuri au avut o perioadă a acuzelor clinice pe o durată de 1-3 luni. Semnul clinic prevalent care a determinat reexaminarea bolnavilor în lotul de control 1 a fost persistența febrei la 44 (80,00±5,39%) de cazuri față de 26 (24,07±4,11%) de cazuri în lotul de studiu II. Hemoptiziile au condiționat adresarea la medic preponderent a bolnavilor din lotul de studiu II – 4 (3,20±1,57%) bolnavi și 3 (5,45 ±3,06%) bolnavi din lotul de control 1 ($p > 0,05$). Unele componente clinice, precum inapetența și scăderea ponderală au predominat semnificativ în lotul de studiu II, inapetența – în 114 (88,37±2,82%) cazuri și 26 (47,27±6,73%) de cazuri în lotul de control 1 cu $p < 0,001$ și scăderea ponderală în 109 (88,37±2,82%) cazuri față de 18 (32,72±6,32%) în lotul de control 1 ($p < 0,001$). În lotul de control 1 am observat subfebrilitatea în 14 (25,45±5,87%) cazuri față de 11 (8,52±2,45) cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,01$). Sindromul bronhopulmonar a fost constatat la întreg contingentul de bolnavi investigați. Bolnavii cu comorbidități au fost repartizați aproximativ similar în ambele loturi, 55 (44,00±4,44%) în lotul de studiu II și 41 (74,54±5,87%) în lotul de control 1, alcoolismul cronic a predominat în lotul

bolnavilor de TB, iar bolile cardiovasculare în lotul de control 1 – 16 (39,02±7,61%) cazuri față de 0 în lotul de studiu II. În urma examenului microbiologic al sputei în lotul de control 1 am observat o pondere mare a bolnavilor la care s-a izolat *Streptococcus pneumoniae* – 16 (29,09±6,12%) cazuri. Am constatat izolarea *Candidei* într-o proporție semnificativă – 12 (21,82±5,57%) cazuri. Într-o proporție mai mică s-au izolat *Stafilococcus aureus*, 2 (3,64±2,52%) cazuri, *Klebsiella pneumoniae*, 3 (5,46±3,07%) cazuri. Am constatat o pondere mare a speciilor unde s-au izolat tulpini ale microorganismelor care aparțin florei normale a tractului respirator superior: *Streptococcus viridans* – 5 (9,09±3,88%) cazuri. Studiind aspectele radiologice, am constatat afectarea limitată a parenchimului pulmonar la întreg lotul bolnavilor cu TB pulmonară limitată. Respectiv, la 121 (96,80±1,57%) de bolnavi dintre aceștia au fost afectate 2 segmente, ceilalți 4 (3,20±1,57%) bolnavi având un segment afectat. Unilateral a fost afectat la majoritatea covârșitoare a bolnavilor, 118 (94,40±1,57%) cazuri în lotul de studiu II. Componentele fazei evolutive care demonstrează afectarea au reprezentat infiltrația în 125 (100%) de cazuri, distrucții pulmonare la 14 (11,20±2,82) cazuri, diseminația bronhogenă la 8 (6,40±2,18%) cazuri în lotul de studiu II. Semne postinflamatorii, precum fibroza pulmonară, s-au identificat la 10 (18,18±5,20%) bolnavi în lotul de control 1, 15 (12,00±2,90%) cazuri de aderențe pleurale, fapt ce confirmă durată mare de evoluție a procesului specific.

4.6. Studiul comparativ al factorilor de risc ai TB limitate față de pneumonia comunitară cu evoluție trenantă

Particularitățile cu informativitate predictivă majoră pentru originea specifică a infiltratului pulmonar sunt: localizarea infiltratului în 1-2 segmente pulmonare, afectarea preponderent unilaterală, distrucția țesutului pulmonar și diseminația bronhogenă. Predictivitate medie comparativ cu lotul de bolnavi de pneumonie trenantă sunt: statutul economic dezavantajat, nivelul de trai sub limita medie, fumatul, consumul de alcool, iar în TB pulmonare infiltrative limitate comparativ cu lotul de bolnavi de pneumonie trenantă: statutul economic dezavantajat, nivelul de trai sub limita medie și fumatul. Predictibilitate redusă și doar în absența altor date contradictorii, comparativ cu lotul de bolnavi de pneumonie trenantă, prezintă: consumul de alcool (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Predictibilitatea comparativă a indicatorilor evaluați (abs.,%)

Factori de risc	TB extinsă/ pneumonie severă		FA%	TB limitată/ pneumonie trenantă		FA%
	RR	ÎI 95%		RR	ÎI 95%	
Economic dezavantajat	1,74	1,23 – 2,46	42,5	2,58	1,49 – 4,49	61,2
Școlarizare incompletă	1,27	1,04 – 1,56	21,3	-	-	-
Civil solitar	1,42	1,17 – 1,72	29,6	-	-	-
Nivel de trai jos	2,20	1,78 – 2,72	54,5	2,03	1,64 – 2,51	50,7
Migrația	1,31	1,09 – 1,59	23,7	-	-	-
Fumatul	1,83	1,44 – 2,32	45,4	2,31	1,67 – 3,18	56,7
Consumul de alcool	1,68	1,41 – 2,01	40,5	1,42	1,23 – 1,67	29,6
Localizare polisegmentară	9,95	1,50 – 65,96	89,9	-	-	-
Localizare bilaterală	3,44	1,92 – 6,15	70,9	-	-	-
Distrucții și diseminare	63,01	9,01 – 440,58	98,4	-	-	-

Notă: ÎI – interval de încredere; RR – riscul relativ, FA – factorul atribuibil.

4.7. Studiul comparativ al reactivității imunologice și rezistenței preimune a bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu extindere limitată (comparativ cu pneumonia trenantă)

Pentru identificarea severității intoxicației endogene a fost apreciată concentrația serică a complexelor imune circulante. Cantitatea CIC cu masă moleculară mare (PEG-2,5%) și toxicitate redusă a fost mai mare în ambele loturi față de indicatorul lotului martor, însă mai important în lotul de control 1 (p<0,001) față de lotul de studiu II (p<0,001). Tratamentul a contribuit la reducerea cantității serice a CIC (PEG-2,5%) în ambele loturi, însă mai evident în lotul de control 1 (p<0,001) față de lotul de studiu II (p<0,01). Cantitatea complexelor imune circulante cu masă moleculară medie (PEG-4,2%) a fost semnificativ mai mare în ambele loturi, însă mai

evident în lotul de studiu II ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de control 1 ($p < 0,001$). Tratamentul a contribuit la diminuarea concentrației serice în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu II ($p < 0,001$) față de lotul de control 1 ($p < 0,05$). Concentrația serică a complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG-8,0%) având toxicitate mărită a fost mai mare în ambele loturi, însă mai important în lotul de control 1 ($p < 0,001$). Tratamentul etiotrop a determinat diminuarea concentrației serice în ambele loturi, la același nivel statistic $p < 0,05$ (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Indicatori ai intoxicației endogene ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)		
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	
PEG-2,5%	u.d.o.	11,2±0,74	29,8±4,14●	16,5± 1,70◆	39,9±5,08●	18,5±1,21◆
PEG-4,2%	u.d.o.	29,9±1,57	66,4±4,59●	47,3±4,09◆■	65,8±5,31●	50,4±2,06◆■
PEG-8,0%	u.d.o.	282±10,7	353±24,9●	269±22,5◆	425±45,1●	309±20,2◆

Notă: ● – diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul persoanelor sănătoase;

◆ – diferență statistic semnificativă între loturi înainte și după tratament;

■ – diferență statistic semnificativă între lotul de studiu II și lotul de control 1.

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor apreciată prin testul de reducere a sării blue-nitrotetrazoliu a fost normală în lotul de studiu II ($0,14 \pm 0,009$ u.c.) și diminuată semnificativ în lotul de control 1 ($0,12 \pm 0,005$ u.c. $p < 0,05$). Tratamentul a determinat creșterea activității funcționale a neutrofilelor, onsr gradul concludenței statistice a fost mai mare on lotul de control 1 ($0,16 \pm 0,007$ u.c. $p < 0,001$) față de lotul de studiu II ($0,18 \pm 0,006$ u.c.). Numrurul fagocitar a fost diminuat semnificativ on lotul de control 1 ($73,0 \pm 2,00$ %, $p < 0,05$) și nemodificat semnificativ on lotul de studiu II ($78,5 \pm 1,35$ %). Tratamentul a determinat creșterea indicatorului, onsr gradul semnificației statistice a fost mai mare on lotul de studiu II ($87,0 \pm 1,74$ %, $p < 0,001$) față de cel de control 1 ($80,3 \pm 2,70$ %, $p < 0,05$). Indicele fagocitar nu s-a diferențiat semnificativ on ambele loturi față de indicatorul lotului martor la momentul precurativ. Ponderea procentuală a limfocitelor CD3 a fost diminuată în ambele loturi ($p < 0,001$). Tratamentul a contribuit la creșterea indicatorului la același grad de semnificație statistică ($p < 0,01$). Ponderea limfocitelor CD4 a fost mărită în ambele loturi, însă gradul de concludență a fost atins doar în lotul de studiu II ($41,1 \pm 1,02$ %, $p < 0,01$). Ponderea limfocitelor CD8 a fost diminuată în ambele loturi la un grad similar de semnificație statistică ($p < 0,001$). Tratamentul a contribuit la creșterea indicatorului, însă pragul semnificației statistice a fost atins doar în lotul de control 1 ($19,4 \pm 0,92$ %, $p < 0,01$). Activitatea funcțională a limfocitelor T apreciată prin testul de transformare blastică a limfocitelor a fost diminuată în ambele loturi ($p > 0,001$). Ponderea limfocitelor CD20 a fost crescută în ambele loturi față de lotul martor, însă mai pronunțat în lotul de studiu II ($14,6 \pm 0,55$ %, $p < 0,001$). Tratamentul a contribuit la reducerea indicatorului în ambele loturi, însă mai pronunțat în lotul de studiu II ($8,8 \pm 0,56$ %, $p < 0,001$). Titrul seric al IgG a fost crescut în ambele loturi față de lotul martor, însă mai considerabil în lotul de studiu II ($16,7 \pm 0,36$ g/l, $p < 0,001$). Titrul IgA a fost crescut semnificativ în ambele loturi față de lotul martor, însă mai sensibil în lotul de studiu II ($3,4 \pm 0,12$ g/l, $p < 0,001$) față de lotul de control 1 ($3,1 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,05$), fiind apreciată o diferență concludentă între loturi cu un indicator mai mare în lotul de studiu II ($p < 0,05$). Tratamentul a contribuit la reducerea indicatorului în ambele loturi, însă gradul concludenței a fost atins doar de lotul de studiu II ($p < 0,05$). Titrul IgM a avut o valoare apropiată de cea normală în ambele loturi și s-a redus nesemnificativ în cursul tratamentului etiotrop.

Ponderea procentuală a eozinofilelor a fost crescută în ambele loturi, însă gradul concludenței statistice a fost atins doar de lotul de studiu II ($3,3 \pm 0,59$ %, $p > 0,05$). Tratamentul a contribuit la creșterea nesemnificativă a indicatorului în lotul de studiu II și la reducere în lotul de control 1. Cantitatea IgE în ambele loturi a fost mai mare, comparativ cu lotul martor, însă mai accentuat în lotul de studiu II ($p < 0,001$). Tratamentul a contribuit la reducerea IgE în ambele loturi, însă pragul statistic a fost atins doar de lotul de studiu II ($124 \pm 28,6$ IU/ml, $p < 0,05$).

Indicele imuno-regulator CD4/CD8 s-a constatat a fi mărit în ambele loturi, însă gradul concludenței statistice a fost mai mare în lotul de studiu II ($3,3 \pm 0,65$ u.c. $p < 0,001$) față de lotul de control 1 ($2,8 \pm 0,21$ u.c. $p < 0,01$). Tratamentul a contribuit la diminuarea indicatorului, însă gradul de semnificație statistică a fost atins doar de lotul de control 1 ($2,2 \pm 0,10$ u.c. $p < 0,05$).

Evaluarea funcțională a limfocitelor conform testului de transformare blastică la antigenii micobacterieni a constatat un indicator mai înalt în lotul de studiu II ($p < 0,001$) și o diminuare semnificativă a sensibilizării bolnavilor din lotul de control 1 ($p < 0,001$), fiind apreciată o diferență concludentă între loturi ($p < 0,001$). Concentrația serică a anticorpilor antituberculoși a fost semnificativ mai înaltă în lotul de studiu II ($p < 0,001$). Tratamentul antituberculos a contribuit la reducerea concludentă a concentrației mărite a anticorpilor antituberculoși în lotul de studiu II ($p < 0,001$). Nivelul hipersensibilizării limfocitare la antigenii bacterieni nespecifici, precum și la antigenii stafilococici a determinat un nivel semnificativ mai înalt în ambele loturi. Tratamentul a contribuit la creșterea concludentă a sensibilizării în ambele loturi, însă mai pronunțat în lotul de control 1 ($p < 0,001$), față de lotul de studiu II ($p < 0,05$). O dinamică similară a expus și sensibilizarea la antigenii streptococici. Astfel, precurativ în lotul de studiu II a fost înregistrat un indicator aproape normal, iar în lotul de control 1 concludent mărit ($p < 0,001$). Postcurativ indicatorul s-a constatat a fi crescut în ambele loturi, însă mai sensibil în lotul de control 1 ($p < 0,001$). O dinamică similară a imunității umorale a fost identificată și în cazul hipersensibilizării la antigenii streptococici. Postcurativ s-a apreciat o creștere a sensibilizării la antigenii streptococici în ambele loturi, însă mai pronunțat în lotul de control 1 ($p < 0,001$). Deci, sensibilizarea limfocitară la antigenii stafilococici, streptococici și pneumococici a fost pronunțată și a diminuat mai dificil în lotul bolnavilor cu pneumonii trenante (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Indicatorii ai imunității celulare și umorale ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL tuberculic %	$2,0 \pm 0,21$	$4,8 \pm 0,48 \bullet$	$6,9 \pm 0,47 \blacklozenge$	$0,8 \pm 0,14 \bullet \blacksquare$	$1,0 \pm 0,12 \blacksquare$
TTBL stafilococ %	$1,7 \pm 0,21$	$2,6 \pm 0,31 \bullet$	$3,8 \pm 0,46 \blacklozenge$	$4,1 \pm 0,23 \bullet \blacksquare$	$5,7 \pm 0,24 \blacklozenge \blacksquare$
TTBL streptococ %	$1,3 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,28$	$3,1 \pm 0,31 \blacklozenge$	$3,1 \pm 0,33 \bullet \blacksquare$	$4,5 \pm 0,19 \blacklozenge \blacksquare$
TTBL pneumococ %	$0,7 \pm 0,12$	$0,6 \pm 0,13$	$1,2 \pm 0,15 \blacklozenge$	$1,2 \pm 0,10 \bullet \blacksquare$	$2,0 \pm 0,11 \blacklozenge \blacksquare$
Ac antiTB udo	$2,3 \pm 0,09$	$3,9 \pm 0,41 \bullet$	$2,4 \pm 0,29 \blacklozenge$	$0,5 \pm 0,08 \bullet \blacksquare$	$0,5 \pm 0,06 \blacksquare$

Notă: \bullet – diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul persoanelor sănătoase;

\blacklozenge – diferență statistic semnificativă între loturi înainte și după tratamentul intensiv;

\blacksquare – diferență statistic semnificativă între lotul de studiu II și lotul de control 1.

Pentru ameliorarea diagnosticului diferențial a proceselor pulmonare infiltrative a fost elaborată tactica de depistarea și diagnosticarea a tuberculozei pulmonare, care include: examenul clinic, examenul bacteriologic a sputei la BK, examen imagistic a cutiei toracice, examinări imunologice: reacția de transformare blastică la antigenul tuberculinic PPD-L și la antigenii nespecifici (streptococic, pneumococic și stafilococic), concentrația serică a anticorpilor antituberculoși (IgG).

Examinări complementare: fibroscopie bronșică cu examenul microbiologic și histopatologic; tomografia computerizată a cutiei toracice; datele sunt prezentate schematic în Figura 4.1.

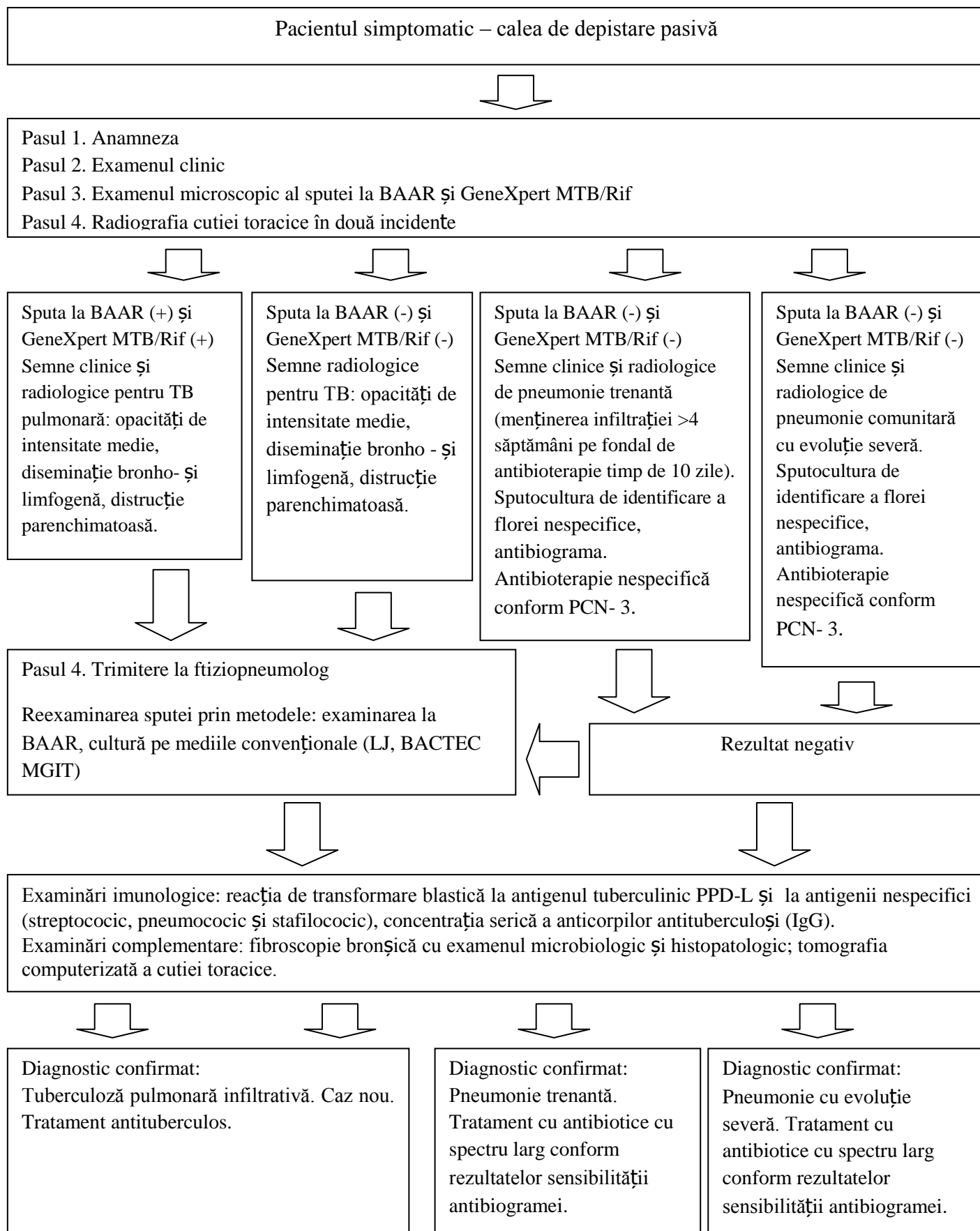


Fig. 4.1 Tactica de depistare și diagnosticare a tuberculozei pulmonare

Pentru a elabora tactica de diagnostic diferențial al proceselor infiltrative de etiologie tuberculoasă și etiologie infecțioasă nespecifică a fost argumentată identificarea factorilor de risc și a valorilor atribuibile fiecăruia. În consecință, a fost creată metoda de diagnostic al tuberculozei pulmonare, care constă în sumarea coeficienților atribuiți fiecărui indicator propus în Tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Metoda de diagnosticare a TB pulmonare la pacienții cu simptome caracteristice

	Indicatori	FR	U.C.
1	Sociali		
1.1	Vârsta tânără (<45 de ani)	mic	0,333
1.2	Statut economic dezavantajat	mediu	0,666
1.3	Reședință urbană	mare	0,999
1.5	Pauperitate	mediu	0,666
1.6	Nivelul de școlarizare jos (fara studii, studii primare sau incomplete)	mic	0,333
1.7	Statut civil solitar	mic	0,333
1.8	Migrația	mic	0,333
1.9	Istoric de detenție	mic	0,333
1.10	Tabagism activ	mic	0,333
1.11	Consumul de alcool	mediu	0,666
2	Epidemiologici		
2.1	Contactul tuberculos	mare	0,999
3	Clinico-radiologici		
3.1	Debut insidios, simptomatologie >60 de zile	mare	0,999
3.2	Scădere ponderală	mare	0,999
3.3	Transpirații profuze	mic	0,333
3.4	Afectarea ambilor plămâni	mediu	0,666
3.5	Distrucția pulmonară	mare	0,999
3.6	Diseminație pulmonară	mare	0,999
3.7	Absența resorbției infiltratelor pulmonare sub acțiunea antibioterapiei	mare	0,999
4	Imunologici		
4.1	RBTL la tuberculină pozitivă (↑)	mare	0,999
4.2	Anticorpi antituberculoși (IgG)	mare	0,999

Notă: F.R. – factor de risc, U.C. – unități convenționale.

Numărul obținut se aproximează până la cea mai apropiată valoare a numărului întreg. Dacă pacientul acumulează 11 puncte, probabilitatea diagnosticului de TB este de $94,57 \pm 1,99\%$. A fost calculată suma coeficienților atribuiți factorilor identificați, constatându-se că cel puțin 11 puncte au acumulat 122 ($94,57 \pm 1,99\%$) de bolnavii ai lotului de studiu I și doar 2 ($3,07 \pm 2,14\%$) bolnavi ai lotului de studiu II. Rezultatul inovației constă în mărirea sensibilității și reproductibilității algoritmului diagnosticului de TB pulmonară.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Particularitățile bolnavilor de TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă față de bolnavii cu pneumonii comunitare severe sunt: sexul masculin, vârsta tânără, caracteristicile social-economice defavorizante, deprinderile nocive și particularitățile epidemiologice agravante. Pe de altă parte: vârsta înaintată și comorbiditățile au predispus dezvoltarea pneumoniilor [7].

2. Particularitățile cu predictibilitate majoră pentru originea specifică a infiltratului pulmonar față de cea nespecifică sunt: localizarea infiltratului în ambii plămâni, afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, distrucția țesutului pulmonar și diseminăția bronhogenă. Predictibilitate medie comparativ cu lotul de bolnavi de pneumonie severă prezintă: statutul economic dezavantajat, nivelul de trai sub limita medie, fumatul, consumul de alcool [5].

3. Diferențierea clinico-imunologică este pe deplin demonstrată pentru TB pulmonară severă: sindromul de intoxicație endogenă și bronhopulmonar pronunțat, care s-a constatat în 100% din cazuri, ponderea crescută a limfocitelor B, imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM demonstrează hiperreactivitatea răspunsului imun umoral. Titrul înalt al IgE, eozinofilia periferică și indicele limfocitar CD4/CD8 mărit au demonstrat că hipersensibilizarea pronunțată a lotului bolnavilor de tuberculoză cu evoluție severă a fost apreciată ca o particularitate definitorie.

4. Sensibilizarea limfocitară in vitro sub acțiunea antigenului PPD-L demonstrează specificitatea infiltratului pulmonar al bolnavilor lotului de studiu I, iar testele de sensibilizare sub acțiunea antigenilor nespecifici (stafilococic, streptococic, pneumococic) pot fi utilizate ca reper de diagnostic etiologic diferențial cu pneumonii severe (28 (43,08±6,14%) de cazuri în lotul de control 2 și 16 (29,09±6,12%) cazuri în lotul de control 1) [8]. Depistarea BAAR a fost stabilită cu predominarea rezultatelor înalt bacilifere la pacienții cu TB severă, 93 (72,09±3,94%) de cazuri față de 51 (40,80±4,39%) de cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,001$).

5. Diferențierea aspectelor clinice a determinat o prezență similară a multor semne clinice în tuberculoza și pneumonia severă. Pneumonia severă include următoarele particularități: febră la 83,07% din cazuri vs 15% subfebrilitate, lipsa scăderii ponderale, expectorație mucopurulentă, dispnee la 90,76% din cazuri [6]. Sensibilizarea înaltă a imunității celulare la stafilococ, streptococ, diminuarea evidentă a acestui indicator la tuberculină ($1,2 \pm 0,12\%$ vs $3,8 \pm 0,43\%$).

6. Depistare tardivă și expresivitatea mărită a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar, afectarea extinsă a parenchimului pulmonar cu distrucții au definit particularitățile clinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluție severă [2].

7. În cercetarea actuală a fost soluționată problema științifică referitor la particularitățile clinico-paraclinice ale TB pulmonare infiltrative în cadrul strategiei DOTS. Au fost evidențiați și evaluați factorii de risc ai evoluției severe a TB pulmonare infiltrative și a pneumoniei comunitare. A fost elaborată metoda de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară.

Recomandări

1. Pentru a îmbunătăți diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară la pacienții cu simptome caracteristice se recomandă utilizarea metodei de diagnostic bazată pe identificarea criteriilor: sociale – vârstă tânără, statut economic dezavantajat, reședință urbană, condiții de trai paupere, nivel de școlarizare jos, statut civil de persoană solitară (celibatar, divorțat, văduv), prezența istoricului de migrație, istoricului de detenție în ultimele 12 luni, consumul cronic sau abuziv de alcool, tabagismul activ; epidemiologice – contactul tuberculos; clinico-radiologice precum debutul insidios (simptomatologie persistentă mai mult de 60 de zile), scăderea ponderală, transpirațiile profuze, afectarea ambilor plămâni, prezența particularităților radiomorfologice cu caracter de distrucție a parenchimului pulmonar și diseminăție pulmonară, absența resorbției infiltratului pulmonar sub acțiunea antibioterapiei nespecifice și rezultate pozitive la investigațiile imune specifice – reacția

de transformare blastică a limfocitelor și concentrația serică crescută a anticorpilor antituberculoși.

2. Pentru determinarea perturbărilor imune specifice TB, se recomandă efectuarea investigațiilor de apreciere a rezistenței imune celulare (ponderea limfocitelor T și a subpopulației T-helper) și a rezistenței nespecifice (indicele, numărul fagocitar și activitatea funcțională a neutrofilelor).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Capcelea L. Tuberculoza și factorii, ce influențează rata de succes. În: Curier Medical. Nr 3 (327), 2012, p. 85-87.
2. Caraiani O. Evoluția clinico-paraclinică a tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluția severă. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol. 3, p. 202-205.
3. Caraiani O. Particularitățile clinico-paraclinice a pneumoniei cazeoase. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr. 4, p. 67-70.
4. Caraiani O., Ghinda S. Pneumonia trenantă – aspecte clinice și dificultăți de diagnostic în condițiile de spital cu profil somatic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2015, nr. 1, p. 208 - 212.
5. Caraiani O., Niguleanu R., Lesnic E. Particularitățile clinice și morfopatologice ale infiltratelor pulmonare de diferită genă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1, p. 201-208.
6. Caraiani O., Ghinda S., Meșteșug B., Lesnic E. Diagnosticul diferențial al infiltratului pulmonar în situația epidemiologică actuală a tuberculozei. În: Curierul medical. Chișinău, 2015, nr.4, p. 47-54.
7. Caraiani O., Lesnic E., Iavorschi C. Particularitățile de diferențiere a factorilor de risc și a spectrului clinic în infiltratele pulmonare cu evoluție trenantă. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, Chișinău, 2016, vol.2, nr 66, p.47-50. (ISSN 1729-8687).
8. Караяни О., Лесник Э., Гинда С. Роль специфического клеточного и гуморального иммунитета в дифференциальной диагностике инфильтратов легких. В: Актуальные проблемы туберкулеза. Тверь, Россия, 2016, с. 84-90.
9. Dumitraș T., Matcovschi S. ș.a. Profilul rezistenței microbiene în cadrul pneumoniilor comunitare. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 3, ediția XII, p. 251-256.
10. Elmira I., Cioran N., Coci H. Tuberculoza în România. În: Pneumologie, 2012, vol. 61, nr 2, p. 78-83.
11. Iavorschi C., Emelianov O., Bolotnicov V. ș.a. Factorii de risc în depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, ediția XII, vol. III, p. 325-329.
12. Iavorschi C., Emelianov O., Bolotnicov V. ș.a. Mortalitatea prin tuberculoză pulmonară depistată precoce și tardivă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr 4 (36), p. 85.
13. Rusu D., Pisarenco S., Brocovschi V. ș.a. Analiza cauzelor de deces prin pneumonie în R. Moldova. În: Materialele conferinței Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011, p. 19-22.
14. Soltan V., Nalivaico N., Iavorschi C. Situația epidemiologică și realizarea Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006 - 2010 în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2011, nr 4 (32), p 10-15.
15. Ustian A., Crudu V. ș.a. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoză pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/RIF. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 59-62.

16. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. В: Лабораторное дело. Кишинев, 1982. № 2, с. 23-25.
17. Перельман М.И. Фтизиатрия: Национальное руководство. Москва, 2009, 345 с.
18. Томашевский А.Ф., Гришко А.Н., Безруков А.Б. и др. Оценка факторов риска в эпидемиологии туберкулеза. В: Туберкулез и болезни легких. Материалы IX съезда Фтизиатров России. Москва, №5, 2011, с. 191.
19. Юрасова Е. Эффективность выявления туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях. Автореферат канд. диссертации. Москва, 2011, 22 с.
20. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. В: Пульмонология. Москва, № 2, 2015, с.133-141.
21. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013, Geneva, Switzerland, 2013.
22. Rozenbaum M., Pechlivanoglou P. et al. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults: a meta-analysis. European Journal of Clinical Microbiology Infections Diseases, 2013, 32, p. 305-316.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE ȘI METODICO-DIDACTICE

• **Articole în reviste din străinătate recunoscute:**

1. **Караяни О.**, Лесник Э., Мештешуг Б., Гинда С. Факторы риска развития тяжелых форм туберкулеза в актуальной эпидемиологической ситуации. В: Актуальные проблемы туберкулеза. Тверь, Россия, 2015, с. 58-63.
2. Лесник Э., **Караяни О.**, Тодорико Л. Факторы риска развития тяжелых форм туберкулеза в эпидемиологической ситуации. В: Український науково-практичний журнал. Туберкульоз легеневої хвороби ВІЛ-інфекція. Київ, Україна, 2015, № 4(23), с. 110-113. (ISSN 2220-5071).
3. Lesnic E., Todorico L., Ghinda S., **Caraiani O.**, et al. General non-specific adaptive reactions and expressiveness of endogenous intoxication in pulmonary tuberculosis. In: Ukrainian scientific and practical journal. Tuberculosis lung diseases HIV infection. Kiev, Ukraine, 2015, № 4(23), p. 50-53. (ISSN 2220-5071).
4. **Караяни О.**, Лесник Э., Гинда С. Роль специфического клеточного и гуморального иммунитета в дифференциальной диагностике инфильтратов легких. В: Актуальные проблемы туберкулеза. Тверь, Россия, 2016, с. 84-90.

• **Articole în reviste științifice de profil din Registrul Național, cu indicarea categoriei:**

Categoria B:

5. **Caraiani O.**, Zlepca V. Valoarea diagnostică a adenozindezaminazei în serul sanguin la bolnavii cu procese infiltrative pulmonare. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2011, nr. 4, p. 73-74.
6. **Caraiani O.** Particularitățile clinico-paraclinice a pneumoniei cazeoase. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr. 4, p. 67-70.
7. **Caraiani O.**, Ghinda S. Pneumonia trenantă-aspecte clinice și dificultăți de diagnostic în condițiile de spital cu profil somatic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1, p. 20-212.
8. **Caraiani O.**, Niguleanu R., Lesnic E. Particularitățile clinice și morfopatologice ale infiltratelor pulmonare de diferită geneză. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1, p. 201-208.
9. **Caraiani O.** Cauzele evoluției severe a tuberculozei pulmonare în contextual strategiei DOTS. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1, p. 230-236.
10. **Caraiani O.**, Ghinda S., Meșteșug B., Lesnic E. Diagnosticul diferențial al infiltratului pulmonar în situația epidemiologică actuală a tuberculozei. În: Curierul medical. Chișinău, 2015, nr.4, p. 47-54.
11. **Caraiani O.**, Lesnic E., Jucov A., Ghinda S. Unele caracteristici socioeconomice, epidemiologice și clinice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară migranți. În: Sănătate

publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, vol.58, nr. 1, p.24-28. (ISSN 1729-8687).

12. **Caraiani O.**, Lesnic E. Criteriile diagnosticului diferențial al tuberculozei pulmonare cu pneumonia comunitară trenantă. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, vol.59, nr 2, p. 52-60. (ISSN 1729-8687).
13. **Caraiani O.**, Lesnic E., Iavorschi C. Particularitățile de diferențiere a specificității infiltratelor pulmonare cu evoluție trenantă: studiu prospectiv, comparativ pe serie de cazuri. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Chișinău, 2016, vol 8(2), p. 39-47.
14. **Caraiani O.**, Lesnic E., Iavorschi C. Particularitățile de diferențiere a factorilor de risc și a spectrului clinic în infiltratele pulmonare cu evoluție trenantă. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, vol. 66, nr 2, p. 47-50. (ISSN 1729-8687).

Categoria C:

15. **Caraiani O.**, Zlepca V. Aspectele etiologice și clinico-diagnostice a pneumoniei comunitare cu evoluție trenantă. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă, ediția IX, vol. 3. Chișinău, 2008, p. 202-205. (ISSN 1857-1719).
16. **Caraiani O.**, Zlepca V. Pneumonia comunitară cu evoluție severă: etiologie, diagnostic și pronostic. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă, ediția a X-a, vol. 3. Chișinău, 2009, p. 206-209. (ISSN 1857-1719).
17. **Caraiani O.**, Zlepca V., Zlepca L. Particularitățile pneumoniei viruso-bacteriene. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă, ediția XI, vol. 3. Chișinău, 2010, p. 278-281. (ISSN 1857-1719).
18. **Caraiani O.** Evoluția clinico-paraclinică a tuberculozei pulmonare infiltrative, cu evoluția severă. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă, ediția XII, vol. 3. Chișinău, 2012, p. 202-205. (ISSN 1857-1719).
19. **Caraiani O.**, Lesnic E. Criterii clinice și paraclinice de diagnostic diferențial al tuberculozei pulmonare cu pneumonia comunitară în contextul strategiei DOTS. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr. 2, p. 12-15.
20. **Caraiani O.**, Lesnic E., Niguleanu A., Niguleanu R. Aspectele clinice și radiologice ale formelor limitate de tuberculoză pulmonară infiltrativă și pneumonie trenantă. În: Arta Medica. Chișinău, 2016, nr. 1 (58), p. 50-55.

• Materiale la forumurile științifice internaționale în republică:

21. **Caraiani O.**, Djugostran V. Electroforeză intrapulmonară a medicamentelor – avantajele și aspectele limfologice. În: Materialele conferinței “Actualități în fiziopneumologie, metode de limfologie clinică și reabilitare enorcolologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală”. Chișinău, 2006, p. 53-55. ISBN 978-9975-78-807-6.
22. **Caraiani O.**, Domete L., Marcenco Iu., Sochirca V., Zlepca L. Cauzele decesului bolnavilor de pneumonii severe. În: Al IV Congres Național de Fiziopneumologie “Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”. Chișinău, 2009, p. 34.

• Teze la forumurile științifice internaționale (peste hotare):

23. **Caraiani O.**, Zlepca V. Pneumonia comunitară cu evoluție trenantă. În: Materialele conferinței internaționale INSPIR. Ediția VI. Iași, România, 2008, p. 71-72.
24. **Caraiani O.** Aspectele clinico-paraclinice a pneumoniilor comunitare cu evoluție severă. În: A III-a Conferința internațională a doctoranzilor. Universitatea de Medicină și Farmacie. Tîrgu Mureș, România, 2010, p. 78-79.
25. Lesnic E., **Caraiani O.**, Zlepca V. Features and treatment outcome in caseous pneumonia. In: European Respiratory Society Congress. Vienna, Austria, 2012, p. 478.
26. **Караиани О.** Прогрессирующее течение инфильтративного туберкулеза легких. В: XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Казань, Россия, 2013, с. 281-282.

27. Lesnic E., Todorico L., Niguleanu A., **Caraiani O.**, Alexandru S. Clinical and radiological aspects of extensive pulmonary infiltrative tuberculosis and community acquired pneumonia with severe evolution. In: Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive system. Ternopil, Ukraine, 2015, p. 34-35.
28. **Караяни О.**, ГиндаС. , Лесник Э., Нигуляну А. Сравнительная характеристика клеточного иммунитета у больных с распространенным туберкулезом легких и пневмонией с тяжелым течением. В: Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Тернопіль, Україна, 2015, с. 22-23.
 - **Teze la forumurile științifice internaționale în republică:**
29. **Caraiani O.** Evoluția tuberculozei pulmonare infiltrative în pneumonia cazeoasă. X-th International Congress of Young Researches. In: Scientific Abstracts. Chișinău, 2012, p. 40-41. (ISBN-978-9974-4434-9). Categoria B.
 - **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
30. Brevet de invenție. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lesnic E., **Caraiani O.**, Guila A. Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică. MD 963 (13) Z. BOPI nr. 10/2015, p. 1-10.
31. Certificat de inovator. **Caraiani O.**, Lesnic E., Niguleanu A., Ghinda S. Metodă de diagnostic al tuberculozei pulmonare la pacienții cu simptome caracteristice și rezultat negativ la examinarea microbiologică. Nr. 5536.

ADNOTARE

Caraiani Olga

„Particularitățile clinico-paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluție severă în tratamentul DOTS”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2017

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 127 de pagini de text de bază și cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză, 68 de tabele, 11 de figuri, 2 anexe și un indice bibliografic format din 185 de referințe. La tema tezei au fost publicate 31 de lucrări științifice, inclusiv 3 articole monoautor și înregistrate 2 certificate de inovator. **Cuvinte - cheie:** tuberculoza, pneumonia, factorii de risc, imunologie. **Domeniul de studiu:** 321.07- pneumoftziologie. **Scopul studiului:** Studiarea particularităților clinice și paraclinice ale TB pulmonare infiltrative cu evoluție severă în tratamentul DOTS, pentru elaborarea tacticii de diagnostic diferențial cu pneumonia comunitară severă. **Obiectivele:** Studiarea caracteristicilor generale, sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și ale pacienților cu pneumonie comunitară severă și pneumonie trenantă; evaluarea manifestărilor clinice, aspectelor radiologice, indicatorilor de laborator (imunologice și bacteriologice) și particularităților de tratament ale bolnavilor de TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și ale pacienților cu pneumonie comunitară severă și pneumonie trenantă; identificarea factorilor de risc determinanți ai evoluției severe a TB pulmonare infiltrative; elaborarea tacticii de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și pneumonia trenantă. **Metodologia cercetării științifice:** Studiul realizat a fost de tip selectiv, descriptiv și prospectiv; în cazul cercetării grupurilor de risc – de tip retrospectiv-observațional, în cazul cercetării imunității celulare și umorale – de tip studiu intervenție-observație. **Noutatea și originalitatea științifică:** Pentru prima dată în R. Moldova au fost evaluați factorii de risc ai evoluției severe a TB pulmonare infiltrative. A fost elaborată tactica de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și pneumonia trenantă. **Problema științifică soluționată în teză:** Au fost elucidate particularitățile clinico-paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluție severă, identificați factorii de risc de îmbolnăvire și elaborată

tactica de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și trenantă.

Importanța teoretică: A fost efectuat un studiu amplu al cauzelor sociale, economice, epidemiologice, clinice, radio-imagistice, bacteriologice și de tratament ale evoluției severe a TB pulmonare infiltrative cu evoluție severă. S-a constatat că vârsta comparativ mai tânără, simptomatologia specifică de lungă durată a sindromului de intoxicație endogenă și bronhopulmonar sunt particularități ale infiltratului pulmonar de geneză tuberculoasă. Iar vârsta înaintată, debutul simptomatic acut, starea generală grav alterată condiționată de dispnee de grad înalt și febră caracterizează infiltratele pulmonare din pneumonia comunitară cu evoluție severă și trenantă. Sensibilizarea limfocitară in vitro sub acțiunea antigenului PPD-L aplicată serului recoltat atât pre-, cât și postcurativ demonstrează specificitatea infiltratului pulmonar al bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă, iar testele de sensibilizare sub acțiunea antigenilor nespecifici (stafilococic, streptococic, pneumococic) pot fi utilizate ca reper de diagnostic etiologic diferențial. **Valoarea aplicativă:** Rezultatele cercetărilor efectuate au contribuit la elaborarea metodei de diagnostic diferențial al TB pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară cu evoluție severă și pneumonia trenantă, destinat a utilizării de către pneumoftiziologi. **Implementarea rezultatelor:** Laboratorul de Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (Ftiziopneumologie Nr. 1,2,3).

ANNOTATION

Caraiani Olga

„Clinical and paraclinical features of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution within DOTS treatment”

Doctor thesis in medicine, Chișinău, 2017

Thesis structure: the paper is exposed on 127 pages of basic text and contains introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations, summaries in the Romanian, Russian and English languages, 68 tables, 11 figures and 2 annexes, as well as a bibliographic index of 185 references. The results are published in 31 scientific papers, including 3 author's articles, and registered by 2 inventional certificates. **Key words:** tuberculosis, pneumonia, risk factors, immunology. **Field of study:** 321.07-phthiisopneumology. **Aim:** Assessment of clinical and paraclinical features of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution within DOTS treatment, for the elaboration of the management of differential diagnosis. **Objectives:** Study of general characteristics, social, economical and epidemiological features of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution and of patients with severe community pneumonia and long lasting evolution pneumonia; Assessment of clinical signs, radiological aspects, laboratory findings (immunology and bacteriology) and treatment peculiarities of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution and patients with severe community pneumonia and long lasting evolution pneumonia; Identification of risk factors for severe evolution of pulmonary infiltrative tuberculosis; Elaboration of the differential diagnostic method between pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution and patients with severe community pneumonia and long lasting evolution pneumonia. **Research methodology:** Survey was a sample survey, descriptive and prospective; if research-risk groups retrospective observational research in cellular and humoral immunity case study type intervention-observation. **Scientific novelty:** For the first time in R. of Moldova were assessed risk factors of severe evolution of pulmonary infiltrative tuberculosis. **Important scientific problem:** Were the elucidated clinical and laboratory characteristics of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution. Identified risk factors and it was developed tactics for the differential diagnosis between pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution and patients with severe community pneumonia and long lasting evolution pneumonia. **Theoretical significance:** It was realised a large study of social, economical, epidemiological, clinical, radio-imagistical, bacteriological, therapeutical study of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution, severe community pneumonia and long lasting evolution pneumonia. It was established that

younger age, long lasting specific intoxication and broncho-pulmonary symptomatology are the features of tuberculous pulmonary infiltrate. Old age, acut onset of the symptoms, bad general condition, dyspnea and fever characterised pulmonary infiltrate from community acquired pneumonia. Raising lymphocyte antigen in vitro under the influence of PPD-L applied serum collected as demonstrating the specificity of pulmonary infiltrative tuberculosis, sensitization tests of non-specific antigens (staphylococcus, streptococcus, pneumococcal) can be used as view etiologic differential diagnosis. **Applied value:** Results of the study permitted to the elaboration of the differential diagnosis procedure of pulmonary infiltratratve tuberculosis with severe community acquired pneumonia and long lasting pneumonia, to be used by phthysiologists. **Implementation of scientific results:** Phthisiopneumology departmens, Immunology and allergology laboratory of the Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc”.

АННОТАЦИЯ

Караяни Ольга

„Клинические и параклинические особенности инфильтративного туберкулеза легких тяжелого течения в лечении ДОТС”

Тема диссертации на соискание ученой степени доктора медицины, Кишинев 2017

Структура диссертации: Диссертация представлена на 127 страницах текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, аннотации на румынском, русском и английском языках, 68 таблиц, 11 рисунков и 2 приложений, библиографии из 185 источников. По теме диссертации было опубликовано 31 научных работ, из них 3 - без соавторов и зарегистрировано 2 рационализаторских предложений. **Ключевые слова:** туберкулез, пневмония, факторы риска, иммунология. **Цель исследования:** Анализ клинических и параклинических особенностей инфильтративного туберкулеза легких с тяжелым течением в лечении ДОТС для разработки тактики дифференциальной диагностики с внебольничными пневмониями с тяжелым течением. **Задачи:** Изучение общих характеристик, социальных, экономических и эпидемиологических особенностей больных с инфильтративным туберкулезом легких с тяжелым течением и внебольничной пневмонией и пневмонией с затяжным течением; изучение особенностей клинических проявлений, радиологических аспектов, параклинических аспектов (иммунологических и бактериологических) и особенностей лечения больных с инфильтративным туберкулезом легких тяжелого течения и внебольничной пневмонии и пневмонией с затяжным течением; выявление факторов риска определяющих тяжелое течение инфильтративного туберкулеза легких; разработать тактику дифференциальной диагностики между инфильтративным туберкулезом легких с внебольничной пневмонией с тяжелым течением и с затяжным течением. **Научная новизна:** Впервые в Республике Молдова были выявлены факторы риска определяющие тяжелое течение инфильтративного туберкулеза легких. Была создана тактика дифференциальной диагностики между инфильтративным туберкулезом легких тяжелого течения с внебольничной пневмонией и пневмонией с затяжным течением. **Решенная научная проблема:** Были определены клинические и лабораторные характеристики инфильтративного туберкулеза легких с тяжелым течением, определены факторы риска и разработана тактика для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких с тяжелой внебольничной пневмонией и пневмонией с затяжным течением. **Теоретическая значимость:** Изучены социальные, экономические, эпидемиологические, клинические, радиологические, микробиологические характеристики и особенности лечения, факторы риска, определяющие тяжелое течение инфильтративного туберкулеза легких. Продемонстрировано, что молодой возраст, позднее обращение, разнообразие клинических проявлений с интоксикационным и бронхолегочным синдромом характерны для инфильтративного туберкулеза легких. Старческий возраст, острое проявление заболевания, тяжелое состояние с выраженной одышкой свойственно для внебольничной пневмонии. Чувствительность лимфоцитов под действием антиген PPD-L, демонстрирует

специфичность инфильтрации легких у больных с туберкулезом легких, а тесты под неспецифическими антигенами (стафилококковый, стрептококковый, пневмококковый) могут быть использованы для дифференциальной диагностики. **Практическая значимость:** Разработан алгоритм дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких с внебольничной пневмонией. **Внедрение результатов:** отделения фтизиопульмонологии, лаборатория иммунологии и аллергологии ИФП им. Кирилла Драганюка.

LISTA DE ABREVIERI

Ac anti TB	Anticorpii antituberculoși
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course
E	Etambutol
Es	Eroarea standard
GeneXpert MBT/RIF	Metoda molecular genetică de diagnosticare rapidă a tuberculozei
H	Isoniazida
M	Media
P	Ponderea
PCN	Protocolul clinic național
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină)
PEG	Complexe imune circulante
TB	Tuberculoză
TTBL	Test de transformarea blastică la antigenii micobacterieni
S	Streptomicina
Z	Pirazinamida

CARAIANI OLGA

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE TUBERCULOZEI
PULMONARE INFILTRATIVE CU EVOLUȚIE SEVERĂ ÎN TRATAMENTUL DOTS**

321.07 – FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 14.04.2017