

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII 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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Iavorschi Constantin, doctor habilitat în
științe medicale, profesor cercetător

Consultant științific:

Ghinda Serghei, doctor habilitat în
științe medicale, profesor cercetător

Autor:

Caraiani Olga

Chișinău, 2017

© CARAIANI Olga, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă, engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. TUBERCULOZA PULMONARĂ INFILTRATIVĂ ȘI PNEUMONIA COMUNITARĂ	17
1.1 Tuberculoza pulmonară infiltrativă severă și procesele pulmonare nespecifice în contextul epidemiologic actual	17
1.2 Etiopatogenia tuberculozei pulmonare infiltrative severe, a pneumoniei trenante și a pneumoniei cu evoluție severă	22
1.3 Particularitățile răspunsului imun în infiltratele pulmonare de diferită geneză	37
1.4 Concluzii la capitolul 1	41
2 MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1 Notiuni despre caracteristica generală a cercetării	43
2.2 Tehnici și indicatori de cercetare	51
2.3 Analiza matematico-statistică	57
2.4 Concluzii la capitolul 2	58
3 PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI PARACLINICE COMPARATIVE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE INFILTRATIVE CU EVOLUȚIE SEVERĂ	59
3.1 Aspectele socio-demografice, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă	59
3.2 Particularitățile de depistare, aspectele clinice și de diagnostic ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă	63
3.3 Particularitățile bacteriologice ale bolnavilor cu tuberculoză severă	71
3.4 Factorii de risc ai evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative	73
3.5 Particularitățile terapeutice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă	74
3.6 Studiul comparativ al reactivității imunologice și rezistenței preimune a bolnavilor cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată	75
3.7 Concluzie la capitolul 3	85

4	PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE COMPARATIVE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE INFILTRATIVE ȘI PNEUMONIEI COMUNITARE	86
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	86
4.2	Particularitățile de management al cazului, aspectele clinice și de diagnostic al tuberculozei severe și pneumoniei cu evoluție severă	89
4.3	Studiul comparativ al reactivității imunologice și rezistenței preimune a bolnavilor cu tuberculoză pulmonară cu evoluție severă (comparativ cu pneumonia cu evoluție severă)	97
4.4	Caracteristicile comparative ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu extindere limitată față de pneumonia comunitară cu evoluție trenantă. Caracteristica aspectelor sociodemografice, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată față de pneumonia comunitară cu evoluție trenantă	106
4.5	Particularitățile de depistare, aspectele clinice și de diagnostic al tuberculozei pulmonare infiltrative cu extindere limitată	109
4.6	Studiul comparativ al factorilor de risc ai tuberculozei limitate față de pneumonia comunitară cu evoluție trenantă	114
4.7	Studiul comparativ al reactivității imunologice și rezistenței preimune a bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu extindere limitată (comparativ cu pneumonia trenantă)	115
4.8	Optimizarea diagnosticului clinic al tuberculozei pulmonare prin identificarea criteriilor de diagnostic diferențial al infiltratului pulmonar specific cu cel nespecific	123
4.9	Concluzii la capitolul 4	125
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	126
	BIBLIOGRAFIE	128
	ANEXE	142
	Anexa 1. Diagnosticarea tuberculozei pulmonare	143
	Anexa 2. Tactica de depistare și diagnosticarea a tuberculozei pulmonare	144

Brevet de invenție	145
Certificat de inovator	147
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	150
CV-ul AUTORULUI	151

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 pagini de text de bază și cuprinde: introducere, 4 capitole, concluzii, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză, 68 de tabele, 11 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 înregistrat 1 certificat de inovator, 1 brevet. **Cuvinte-cheie:** tuberculoza, pneumonia, factorii de risc, imunologie. **Domeniul de studiu:** 321.07 – pneumoftziologie. **Scopul temei:** Studierea particularităților clinice și paraclinice ale TB pulmonare infiltrative cu evoluție severă în tratamentul DOTS, pentru elaborarea tacticii de diagnostic diferențial. **Obiectivele:** Studierea 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 (imunologici și bacteriologici) și tactica de tratament al bolnavilor de TB pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și al 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 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 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 nespecfici (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 utilizării de către pneumoftiziologi. **Implementarea rezultatelor:** Laboratorul de Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (Ftiziopneumologie Nr. 1,2,3).

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 рационализаторские предложения. **Ключевые слова:** туберкулез, пневмония, факторы риска, иммунология. **Область исследования:** 321.07 – пнеумофтизиология. **Цель исследования:** Анализ клинических и параклинических особенностей инфильтративного туберкулеза легких с тяжелым течением в лечении ДОТС для разработки тактики дифференциальной диагностики с внебольничными пневмониями. **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 пневмонией 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. Продemonстрировано, 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.

ANNOTATION

Caraiani Olga

„Clinical and paraclinical features of pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution within DOTS treatment”. Doctor thesis in medicine, Chişinău, 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 invention certificates. **Key words:** tuberculosis, pneumonia, risk factors. **Field of study:** 321.07-phthisiopneumology. **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-imaging, bacteriological, therapeutic 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, acute 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, pneumococcus) 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 infiltrative tuberculosis with severe community acquired pneumonia and long lasting pneumonia, to be used by phthisiologists. **Implementation of scientific results:** Phthisiopneumology departments, Immunology and allergology laboratory of the Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc”.

LISTA DE ABREVIERI

AHTC	Activitatea hemolitică totală a complementului
BAAR	Bacil acido-alcoolo-rezistent
BACTEC	Mediu de cultura lichid
CER	Ceruloplasmina
DZ	Diabet zaharat
DOTS	Directly Observed Treatment Shourt Course
E	Etambutol
Es	Eroarea standard
FCC	Frcevența contracțiilor cardiace
GeneXpert MBT/RIF	Metoda molecular genetică de diagnosticare rapidă a tuberculozei
H	Izoniaziada
IAFN	Indicele activității funcționale a neutrofilelor
IF	Indicele fagocitar
ID	Indicele de deviere
ILA	Indicele leucocitar al alergiei
Î	Indicele de încredere
LJ	Lowenstein-Jensen
M	Media
P	Ponderea
PC	Pneumonia comunitară
PCGM	Pneumonia comunitară de gravitate medie
PCS	Pneumonia comunitară severă
PID	Pneumopatii interstițiale difuze
PII	Pneumopatii interstițiale idiopatice
PCN	Protocol clinic național
PNT	Programul Național de Control al Tuberculozei
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină)
RR	Risc relativ
S	Streptomicina
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
UC	Unități convenționale
UDO	Unități de densitate optica
Z	Pirazinamida

INTRODUCERE

Tuberculoza reprezintă gravă problemă de sănătate publică, afectând populația de vârstă maximă antrenată în activitatea economică. Din cauza indicilor nefavorabili OMS a declarat aceasta afecțiune, în 1991, urgență globală. Republica Moldova se află printre cele 18 țări din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății, în care controlul tuberculozei este prioritar și printre cele 27 de țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei cu rezistență medicamentoasă multiplă [31, 60]. În pofida tuturor eforturilor întreprinse în republica Moldova în cadrul Programelor naționale de control al tuberculozei 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 [30, 31, 60].

Obiectivele adoptate de a 44-a World Health Assembly în 1999 și integrate în cadrul strategiei DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy), recomandată de OMS, au fost depistarea a 70% din cazurile noi de tuberculoză prin microscopia sputei și atingerea ratei succesului terapeutic la cazurile noi de 85% [26, 28, 69]. În consecință, latența depistării cazurilor noi de tuberculoză pulmonară s-a extins, ponderea formelor cu distrucții masive a crescut și rata succesului terapeutic s-a micșorat. Actualmente, în structura formelor clinice tuberculoza pulmonară infiltrativă după frecvență ocupă primul loc la cazurile noi pentru toate grupele de vârstă [11]. Din cele 5 variante radiologice notificate, o importanță deosebită prezintă forma clinico-radiologică de tuberculoză pulmonară infiltrativă extinsă cu evoluție severă și rapidă definită pneumonia cazeoasă. În perioada pre-antibioterapie tuberculoasă, pneumonia cazeoasă reprezenta evoluția finală a tuberculozei fibro-cavitare, dar în condițiile epidemiologice actuale, odată cu modificarea și extinderea factorilor de risc majori, aceasta se depistează la fiecare al zecelea bolnav din categoria de risc adulți tineri. Este necesar de a menționa, că în aceste situații debutul pneumoniei cazeoase este acut, preluând masca pneumoniei comunitare cu evoluție severă. Această formă de tuberculoză se dezvoltă la persoanele cu imunitatea compromisă, cu multipli factori de risc atât sociali, cât și medico-biologici. Evoluția procesului specific decurge printr-o progresie rapidă, adesea finalizându-se cu deces [15, 32, 33, 135]. Literatura de specialitate a demonstrat că pneumonia cazeoasă este una din formele progresante ale tuberculozei pulmonare infiltrative, cu dezvoltare și decurgere ca o afecțiune de sine stătătoare sau se prezintă ca o complicație a oricărei forme de tuberculoză [14, 34]. Dintre formele clinice de tuberculoză pneumonia cazeoasă prezintă un interes deosebit, dat fiind debutul său sub aspecte polimorfe, începând de la cel pseudogripal până la tabloul de insuficiență cardiorespiratorie acută și encefalopatie toxică acută. Se menționează faptul că factorii de risc pentru progresia tuberculozei către pneumonie cazeoasă sunt identici și pentru pneumonia severă [29, 33]. Datorită nespecificității tabloului clinic erorile de diagnostic ale

tuberculozei, care determină latența depistării cazului nou, reprezintă debutul sub forma 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 de tuberculoză pulmonară infiltrativă din cauza dificultăților diagnosticului diferențial cu pneumoniile comunitare [14]. O componentă esențială a strategiei DOTS este depistarea majoritară a cazurilor de tuberculoză pulmonară prin metodele microbiologice. În condițiile epidemiologice actuale identificarea cazurilor de tuberculoză printre cazurile suspecte este realizată prin cele 2 căi de depistare: pasivă și activă [28]. Calea pasivă este bazată pe autoadresarea pacienților simptomatici la serviciile de asistență medicală primară. Ca o consecință a consultului primar, aprecierii simptomatologiei evocatoare pentru tuberculoză și identificării factorilor de risc pentru îmbolnăvire, suspecții la tuberculoză sunt supuși examenului radiologic standard și examinării sputei pentru prezența bacililor acido-alcoolo-rezistenți. În pofida gratuității acestor servicii, în unele circumstanțe, pacienții achită procedurile de diagnostic, deseori realizate în serviciile medicale private (radiografia toracică digitală, fibrobronhoscopia, tomografia computerizată). În cadrul algoritmului de diagnostic diferențial este inclusă și antibioterapia nespecifică, realizată cu scopul de a diferenția tuberculoza de patologii respiratorii nespecifice. Acesta, fiind achitat în mod particular, contribuie la reducerea adresabilității bolnavilor la serviciile asistenței medicale primare și la creșterea ratei de detecție a cazurilor noi cu forme de tuberculoză extinsă și severă, precum pneumonia cazeoasă. Aceasta reprezintă o formă de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție acută, care prin ponderea sa printre cazurile noi (11-13%) și prin riscul major al mortalității precoce conferă gravitate epidemiei actuale de tuberculoză în Republica Moldova [14, 28, 38, 39, 118].

Pneumonia comunitară este răspândită prin infecții a căilor respiratorii cu letalitatea înaltă. Factorii de risc a pneumoniei sunt: vârstă înaintată, fumatul, administrarea preparatelor cu efect imunosupresiv, comorbiditățile (diabet zaharat, ciroză hepatică, etelism cronic, bronhopneumopatia cronică obstructivă, insuficiența cardiacă, insuficiența renală etc.) [177]. Managementul pacienților cu pneumonie comunitară se bazează pe biomarkerii proinflamatori. Neutrofili primii se mobilizează în focarul inflamator, activitatea fagocitară depinde de eficacitatea antimicrobiană a macroorganismului [129]. Neutrofile sunt celule reglatoare, care au capacitatea de a sintetiza citokinii. Procalcitonina este biomarker proinflamator, concentrația lui în sânge se mărește în caz de infecție bacteriană. Nivelul procalcitoninei în sânge corelează cu gravitatea bolii și poate fi utilizat ca predictor a pronosticului nefavorabil [83, 162]. Pneumonia

trenantă se caracterizează prin resorbție lentă a infiltratului pulmonar. Factorii de risc a pneumoniei trenante sunt: comorbidități, vârsta bolnavului, evoluția gravității procesului inflamator, acțiunea virală a agentului patogen, etelismul cronic, care duce la diminuarea funcției a activității macrofagilor, chimioterapia, acestea factori duc la imunosupresie (umorală și celulară). Importanță are și rezistența microorganismelor la antibioterapie [129].

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.

Noutatea științifică:

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

Importanța teoretică și valoarea aplicativă:

A fost efectuat un studiu amplu al cauzelor sociale, economice, epidemiologice, clinice, radio-imagistice, bacteriologice și de tratament ale evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative. S-a constatat că vârsta comparativ mai tânără, adresabilitatea directă la 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 condiționată 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, iar testele de sensibilizare sub acțiunea antigenilor nespecfici (stafilococic, streptococic, pneumococic) pot fi utilizate ca reper de diagnostic etiologic diferențial.

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 tuberculozei pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară cu evoluție severă și trenantă.

Aprobarea rezultatelor:

Rezultatele studiului au fost prezentate și aprobate la următoarele congrese, conferințe și seminare: The 3rd Conference of phd students in Medicine and Pharmacy Held in Targu Mures, Romania, 2010; Conferința internațională INSPIR Iași, România, 2008; al IV-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (cu participare internațională) consacrat jubileului de 50 de ani al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, 2009; European Respiratory Society Congress, Amsterdam, Netherlands, 2011; Conferința consacrată Zilelor Universității „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2012, 2013; The X-th International Congress of Young Researches, Chișinău, 2012; Expoziția internațională specializată „MoldMedizin și MoldDent”, Chișinău, 2013; Conferința științifico-practică cu participare internațională consacrată jubileului de 70 ani al Institutului de Ftiziologie „АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА”, Tveri, F. Rusă, 2015.

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței Catedrei de pneumoftiziologie USMF „Nicolae Testemițanu” din 21 iunie 2016 și Seminarului Științific de profil 321.07 **Ftiziopneumologie** din cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din 09 noiembrie 2016.

Publicațiile la tema tezei. Rezultatele științifice expuse în aceasta lucrare au fost reflectate în 32 de publicații științifice: 21 articole în reviste recenzate (4 – reviste din străinătate recunoscute; 3 – în monoautorat), 7 rezumate ale comunicărilor științifice, 1 brevet de invenție, 1 certificat de inovator.

Volumul și structura tezei. Teza constă din 4 capitole; are un volum de bază pe 127 pagini, conține 68 de tabele și 11 de figuri. Lista surselor bibliografice citate include 185 de titluri.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, pneumonia, factorii de risc, imunologie.

Sumarul compartimentelor tezei

În **Capitolul I** a fost efectuată evaluarea integră a celor 185 de surse bibliografice naționale și internaționale de specialitate despre particularitățile clinice și ale indicatorilor de laborator ai tuberculozei pulmonare. În contextul epidemiologic internațional și regional R. Moldova face parte din cele 18 țări ale Regiunii Europene, cu cea mai înaltă incidență a tuberculozei, raportând cea mai joasă rată a succesului terapeutic (56,3% în 2013) și o rată înaltă a mortalității (10/100.000 de persoane în 2013). O formă gravă a tuberculozei pulmonare infiltrative este pneumonia cazeoasă, cu debutul acut, preluând masca pneumoniei comunitare cu evoluție severă. Această formă de tuberculoză se dezvoltă la persoanele cu imunitatea compromisă, cu mulți factori de risc atât sociali, cât și medico-biologici. Evoluția procesului specific decurge printr-o progresie rapidă, adesea finalizându-se cu deces. O situație tensionată se manifestă și în domeniul patologiilor comunicabile nespecifice, precum entitățile grupului nosologic „Pneumonia Comunitară”. Pneumonia reprezintă o sursă majoră de mortalitate. Indicele mortalității prin pneumonie la pacienții spitalizați variază de la 1 până la 30%. Anual de pneumonii decedează peste 600 de pacienți. Se determină creșterea pneumoniilor cu forme grave de pneumonie, oligosimptomatice și cu evoluție trenantă. Agenții etiologici ai pneumoniilor au căpătat antibio rezistență tot mai mare. În consecință se atestă creșterea ratei mortalității, în pofida tuturor progreselor științifico-tehnice în optimizarea diagnosticului etiologic și a tratamentului antibiotic de generații superioare.

În **Capitolul II** au fost prezentate noțiunile generale despre studiul efectuat, criteriile de includere în loturile, metodele de examinare, formulele de prelucrare statistică și interpretare a datelor. În vederea realizării scopului și obiectivelor propuse a fost folosit un plan metodologic liniar al cercetării descriptive: identificarea, formularea și argumentarea problemei, stabilirea procedurii de cercetare, identificarea loturilor pentru cercetare, elaborarea fișelor individuale de studiu, colectarea datelor, analiza și sinteza rezultatelor, elaborarea concluziilor, implementarea rezultatelor cercetării în practică. Au fost incluși în studiu 374 de pacienți. Aceștia au fost distribuiți în loturile conform criteriilor de includere. Comparabilitatea loturilor a fost asigurată prin similaritatea distribuției conform genului și vârstei. În lotul bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și în lotul bolnavilor cu tuberculoză limitată, a demonstrat raport identic în distribuției după sex, cu predominarea bărbaților. În loturile de

control, am constatat că ponderea bărbaților și femeilor este similară. Toți pacienții loturilor de studiu I și II au fost examinați după un plan unic conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult”. Iar loturile de control au fost investigate conform Protocolului Clinic Național -3 „Pneumonia la adult”. Investigațiile imunologice au fost efectuate unui lot total de 127 de bolnavi, rezultatele au fost comparate cu un lot martor de 50 de persoane condiționat sănătoase. Toate rezultatele obținute la investigarea cazurilor au fost incluse în fișa individuală de studiu, care a constat din următoarele compartimente: 1.Compartimentul sociodemografic; 2.Compartimentul epidemiologic; 3.Compartimentul clinic; 4.Compartimentul paraclinic.

În **Capitolul III** au fost expuse rezultatele studiului caracteristicilor tuberculozei pulmonare infiltrative severe și a tuberculozei pulmonare infiltrative limitate. Analizând datele clinico-paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative a fost determinată noțiunea a tuberculozei pulmonare infiltrative severe și a tuberculozei pulmonare infiltrative limitate. Cea mai frecventă cauza adresării la medic a fost tusea, cu durată de 1-3 luni. Adresarea întârziată la medic și prezența factorilor de risc (comorbidități, fumatul, statut socioeconomic precar, abuz de alcool, migrația, contact tuberculos) au contribuit la evoluție severă a tuberculozei pulmonare infiltrative. Sindromul de intoxicație endogenă și a sindromului bronhopulmonar au predominat în lotul bolnavilor de tuberculoză pulmonară severă. Examen microscopic pozitiv a sputei la BAAR a predominat în lotul bolnavilor cu tuberculoză severă, se explică prin prezența distrucțiilor extinse ale parenchimului pulmonar. Gravitatea stării generale ca gravă a predominat la bolnavii cu tuberculoză pulmonară severă. Cantitatea leucocitelor a fost mai înaltă în lotul bolnavilor de tuberculoză cu evoluție severă, și s-a redus mai puțin evident, comparativ cu lotul bolnavilor cu o evoluție favorabilă. Intoxicația endogenă a fost mai exprimată în lotul bolnavilor de tuberculoză severă, comparativ cu lotul bolnavilor de tuberculoză limitată. Diminuarea severă a ponderii limfocitelor, reducerea activității funcționale a complementului, diminuarea concentrației anticorpilor naturali, creșterea nivelului seric a complementului, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, sistemului macrofagal au determinat: creșterea ponderii monocitelor, reducerea numărului și indicelui fagocitar. Sub acțiunea tratamentului antituberculos dinamica evidentă nu s-a determinat. Deficiența imunității nespecifice a caracterizat evoluția severă a tuberculozei. Hipersensibilizarea limfocitară la antigenii tuberculinici, care a crescut sub influența tratamentului antituberculos, a definit specificitatea infiltratului tuberculos. Succesul terapeutic a predominat în lotul bolnavilor cu tuberculoză pulmonară limitată, dar în lotul bolnavilor cu tuberculoză pulmonară severă s-a înregistrat succes terapeutic în proporție mică, mai frecvent deces și eșec terapeutic.

În **Capitolul IV** au fost expuse rezultatele studiului caracteristicilor tuberculozei pulmonare infiltrative severe și ale proceselor pulmonare infiltrative nespecifice. A fost apreciată

că vârsta comparativ mai tânără, adresarea 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 condiționată de dispnee de grad înalt și febră caracterizează infiltratele pulmonare din pneumonia comunitară. Afectarea polisegmentară și bilaterală a plămânilor, cu componentele distructive și de diseminație au caracterizat radioimagic infiltratele pulmonare din tuberculoza pulmonară. Afectarea unui număr redus de segmente pulmonare, uni – sau bilateral, nefiind însoțită de distrucții și diseminație, a definit radioimagic infiltratele pulmonare din pneumoniile comunitare. Evoluția rapid pozitivă spre o resorbție considerabilă cu o ulterioară vindecare a predominat la bolnavii cu pneumonii comunitare, iar rata înaltă a deceselor și a bolnavilor pierduți din supravegherea medicală a caracterizat evoluția finală a tuberculozei. Evaluarea sintetică a particularităților clinice a constatat, că pacienții cu semne clinice și radiologice de tuberculoză pulmonară, dar cu investigații negative ale sputei prezintă o problemă clinică în practica de specialitate. În aceste cazuri diagnosticul este susținut pe baza datelor clinico-anamnestice și a modificărilor radiologice pulmonare, însă se știe că acestea au o sensibilitate înaltă, dar specificitate joasă. Apreciind cantitativ și calitativ indicatorii studiați, au fost identificați factorii de risc ai evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative: particularitățile sociovulnerabile ale pacientului, migrația, alcoolismul, tabagismul, contactul tuberculos și comorbiditățile. Particularitățile managementului cazului în cadrul strategiei DOTS precum calea pasivă de depistare și diagnosticul tardiv au constituit factori de risc ai evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative. Rezultatele studiului indicatorilor de laborator care au apreciat rezistența imună și rezistența preimună (indicatorii fagocitozei, complementului și proteinelor de fază acută), și indicatorii intoxicației, au constatat severitatea perturbărilor imune în tuberculoza cu evoluție severă, rigiditatea și specificitatea acestora, în ceea ce privește limfopenia, valorile majorate care reflectă intoxicația endogenă, deficitul imunoreactivității generale și indicatorii măriți ai hipersensibilizării. Compartimentele **Concluzii generale și Recomandări practice** oferă o viziune de ansamblu asupra rezultatelor principale ale lucrării și expune recomandări concrete, orientate spre optimizarea diagnosticului diferențial între tuberculoza pulmonară infiltrativă și pneumonia comunitară.

BIBLIOGRAFIA include descrierea celor 185 de surse citate în teză.

Compartimentul **ANEXE** conține actul de implementare a rezultatelor obținute, copiile a brevetului și certificatului de inovator.

1. TUBERCULOZA PULMONARĂ INFILTRATIVĂ ȘI PNEUMONIA COMUNITARĂ

1.1. Tuberculoza pulmonară infiltrativă severă și procesele pulmonare nespecifice în contextul epidemiologic actual

Tuberculoza reprezintă gravă problemă de sănătate publică, afectând populația de vârstă maximei antrenată activități economice. Conform raportului global OMS, în 2010, au fost notificate 8,8 milioane de cazuri de TB și s-au înregistrat 1,1 milioane de decese printre oamenii HIV negativi, plus 0,35 milioane de decese datorită asocierii co-infecției TB/HIV, în total 1,2-1,5 milioane de decese, reprezentând a doua cauză de deces din întreaga lume, cauzată de un singur agent infecțios. Regiunii Europene îi revin 5% din cazurile notificate mondial, iar Moldova face parte din cele 18 țări ale Regiunii Europene cu cea mai înaltă povară epidemiologică [46, 47, 180, 185].

Situația epidemiologică determinată de tuberculoză în R. Moldova rămâne a fi alarmantă, remarcându-se devieri nesemnificative pentru indicatorii epidemiologici, comparativ cu datele înregistrate anterior. Astfel, incidența globală (numărul de cazuri noi și recidive) prin tuberculoză a înregistrat în 2011 o rată de 114,3 la 100.000 de locuitori, determinându-se o creștere de 1,0% față de perioada anului 2010, dar totodată menținându-se o reducere de 17,0% față de anul 2005, când s-a înregistrat cea mai mare incidență (133,9 la 100.000 de locuitori) și de 12,3% față de anul 2007 (129,4 la 100.000 de locuitori). O descreștere lentă continuă s-a înregistrat pe următorii ani, astfel că în 2012 a constituit 104,7 la 100.000 de locuitori, 102, 7 la 100.000 de locuitori în 2013 și 92,4 la 100.000 de locuitori în 2014. Demonstrăm importanța studiului actual, prin fenomenul incidenței înalte a „cazului nou” de tuberculoză cu localizare pulmonară, printre toate formele de tuberculoză înregistrate (2013 – 91,6 la 100.000 de locuitori, 2014 - 91,2 la 100.000 de locuitori) [63, 69]. Rezervorul infecțios în populația sănătoasă reprezintă bolnavii de tuberculoză pulmonară, fapt confirmat de ponderea îngrijorător de mare a bolnavilor baciliferi (ponderea din totalitatea cazurilor noi a constituit 36,3% în 2013, 37,3% în 2014, cu o incidență a cazurilor noi de tuberculoză pulmonară baciliferă în 2013 de 27,2 la 100.000 de locuitori, în 2014 – 24,8 la 100.000 de locuitori) [63]. Particularitatea imagistică definitorie a infiltratelor pulmonare de etiologie tuberculoasă reprezintă distrucțiile parenchimotoase, localizate frecvent multisegmentar și în ambii plămâni [62, 159]. Astfel, indicatorii studiului „Indicatorii stării de sănătate a populației” demonstrează că practic fiecare al treilea caz nou prezintă la momentul diagnosticării distrucții pulmonare (incidența cazurilor noi cu forme distructive ale aparatului respirator 2012 – 28,5 la 100.000 de locuitori, 2013- 29 la 100.000 de locuitori 2014 – 24,0 la 100.000 de locuitori). Cel mai fidel indicator al controlului tuberculozei în populație este mortalitatea. Astfel, că mortalitatea în 2013 a constituit 9,9 la

100.000 de locuitori, iar în 2014 – 9,8 la 100.000 de locuitori [52, 55, 73]. Gravitatea situației epidemiologice actuale este numărul îngrijorător de mare de bolnavi de tuberculoză depistați post – mortem (2013 – 52 cazuri, 2014 – 54 cazuri). Acest număr demonstrează că tergiversarea depistării este cauza majoră a decesului bolnavilor.

Obiectivele adoptate de World Health Assembly în 1991 au fost: depistarea a 70% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară prin microscopia sputei și atingerea ratei succesului terapeutic la cazurile noi de 85%, care au fost transpuse în programele naționale de control al tuberculozei, realizate în perioadele 2001 - 2005, 2006 - 2010, 2011 - 2015 [63, 74, 141, 172, 178]. În 2001, Ministerul Sănătății al R. Moldova a adoptat strategia DOTS în controlul tuberculozei, întreprinzând acțiuni importante de control al bolii prin aplicarea standardelor internaționale în modernizarea măsurilor de diagnostic, tratament, supraveghere și comunicare publică [77]. Însă în pofida tuturor intervențiilor menite să optimizeze depistarea și diagnosticul tuberculozei, rata de depistare a cazurilor de tuberculoză pulmonară cu microscopie pozitivă a constituit 33,6% în 2013, și 34,3% în 2014 (corespunzător 27,3 la 100.000 de locuitori în 2013 și 25,0 la 100.000 locuitori în 2014) cu mult sub nivelul de minim 70% recomandat de Organizația Mondială a Sănătății [63]. Deoarece la baza strategiei DOTS stă depistarea cazurilor noi prin microscopia sputei, rata redusă a pozitivității rezultatului microscopic conduce la multiple erori de diagnostic și tergivesarea lui. Cel mai frecvent diagnostic diferențial cu care se confruntă medicul înrolat în asistența medicală primară este pneumonia comunitară [59, 63, 78].

Calea activă de depistare este rezervată doar grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire (contactii cu oameni sau animale bolnavi de tuberculoză, persoanele cu sechele posttuberculoase, foștii deținuți în primul an de eliberare, persoanele infectate cu HIV, consumatorii de alcool, droguri, etnotabagice, bolnavii de diabet zaharat, boli cronice respiratorii nespecifice, boli renale cronice, boli cronice respiratorii nespecifice, boli psihiatrice, femeile în perioada postnatală, persoanele dezavantajate material) și așa-ziselor grupuri „periclitante” (personalul industriei alimentare, personalul sferei de servicii publice și comunitare, personalul care activează în orice nivel al educației și personalul prestator de servicii medicale) desemnate de către Compania Națională de Asigurări în Medicină [1, 29, 38, 39, 122, 133, 134, 136]. În pofida extensiei grupurilor cu risc, autoritățile asistenței medicale primare supun într-o proporție foarte redusă (20% - 60%) screeningului anual prin radiofotografie toracică populația – țintă, motivând acest fapt prin absența adresabilității persoanelor vizate la serviciile de asistență medicală primară și prin resursele financiare reduse ale acestor autorități medicale. În consecință, la persoanele din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză se depistează forme avansate de tuberculoză pulmonară, precum pneumonia cazeoasă, se înregistrează o rată redusă a succesului terapeutic și o rată înaltă a mortalității. Ca rezultat al evaluării analizei cost-eficienței de

screeningului la care sunt supuse grupurile – ținută s-a demonstrat absența atingerii obiectivului de depistare oportună a cazurilor de tuberculoză și necesitatea elaborării altor măsuri de optimizare a depistării oportune pentru diminuarea prevalenței formelor de tuberculoză pulmonară severă [50, 122].

Conform raportului de studiu „Evaluarea Programului Național de Control al Tuberculozei 2011-2015 din Republica Moldova”, indicatorii raportați de PNT pentru anul 2011 au elucidat o rată de detecție a 74% din cazurile noi și recidive din toate cazurile de tuberculoză, și o rată de succes al tratamentului de 57% (13% dintre pacienți au fost pierduți din supraveghere, 11% au decedat, 5% au înregistrat eșec terapeutic, iar 13% nu au fost evaluați). Dintre cazurile noi de tuberculoză, 1.272 (33%) aveau frotiul sputei pozitiv, iar 2.140 (56%) aveau frotiul sputei negativ. Rata mult redusă a depistării cazurilor noi prin frotiul sputei pozitiv și a rolului major conferit examenului radiologic în diagnosticul tuberculozei conferă actualitate temei de cercetare, datorită impunerii diagnosticului diferențial cu patologii infecțioase nespecifice ale parenchimului pulmonar. Cota formelor este alarmant de înaltă – 38% distructive ale parenchimului pulmonar înregistrată la cazurile noi și 48,9% constituind bolnavii în retratament. Valorile înalte ale acestor indicatori ai formelor severe conferă gravitate cazurilor de tuberculoză aflate în tratament și explică rata redusă a cazurilor vindecate. În urma depistării formelor avansate în 2010 au fost tratate cu succes doar 69,7% din cazurile noi și 44,1% din recidive, 23% din cazurile pierdute din supraveghere, 5% au fost evaluați ca eșec și 13% nu au fost evaluați la finele tratamentului [46, 51, 60, 121].

Conform Protocolului Clinic Național-123, diagnosticul tuberculozei se efectuează după un algoritm bine stabilit, ce include examenul sputei prin colorația Ziehl – Neelsen, radiografia toracică, cultura bacteriologică și testarea sensibilității pentru preparatele antituberculoase de linia 1-a. Actualmente a fost inclusă în acest algoritm testarea sensibilității la rifampicină prin intermediul testului Xpert-MTB/RIF. Ca rezultat, a fost ameliorată rata de detecție a cazurilor noi prin intermediul testului GeneExpert, atât prin sensibilitatea înaltă a testului (99%), specificitatea înaltă (97%), cât și prin rapiditatea rezultatului examinării (2 ore) [140, 148]. Totuși, rata înaltă a ponderii formelor severe tardiv depistate nu s-a redus [54]. Literatura de specialitate oferă informații cu privire la factorii de risc ai depistării tardive a tuberculozei. Statutul socioeconomic jos, social-dezadaptat, constituie cauza depistării tardive a majorității bolnavilor din țările cu povară înaltă a tuberculozei [28, 49, 54, 60, 63, 131]. Depistarea întârziată a bolnavilor de tuberculoză este determinată de: statutul socioeconomic precar, stigmatizarea bolnavului de tuberculoză, serviciile medicale slab dezvoltate și neorganizate, lipsa de instruire a personalului medical privind metodele de depistare a tuberculozei și tehnicile de creștere a adresabilității populației generale la asistența medicală, debutul insidios și stabilizarea

clinică a bolii sub anumite chimioterapice utilizate în tratamentul afecțiunilor nespecifice (fluorochinolone, amoxicilina/clavulanat) [49]. Deprinderile nocive, în special consumul de alcool, fumatul și utilizarea drogurilor, sunt cauze ale depistării întârziate [48, 96, 123, 138]. Apartenența bolnavului la un focar epidemiologic de tuberculoză conferă pacientului un comportament stereotip neglijent față de boală și frică pentru tratamentul antituberculos [49].

Studiile imunogenetice au demonstrat că tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție este determinată de interacțiunea *M.tuberculosis* și genotipul uman [61]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic, evoluției bolii și rezultatului terapeutic [61]. Diagnosticul precoce al tuberculozei active permite inițierea oportună a tratamentului antituberculos și previne diseminarea infecției. Metodele de diagnostic curent utilizate în practica clinică prezintă dificultăți datorită sensibilității joase a microscopiei sputei și duratei mari până la obținerea rezultatului culturii, specificității joase a testului cutanat la tuberculină. O speranță mare reprezintă markerii biologici, care utilizează antigenii specifici genului *M. tuberculosis* [132]. Metodele de obținere constau în îndepărtarea fragmentelor din peretele celular prin centrifugarea suspensiilor de lizate micobacteriene și sedimentarea proteinelor citoplasmatică, proteinelor secretate, precum și a carbohidraților solubili. Existența antigenilor comuni tuturor speciilor micobacteriene explică specificitatea joasă a testelor serologice de diagnostic al tuberculozei. Proteinele recombinante ale *M. tuberculosis* cresc gradul de specificitate a testelor serologice. Prin tehnicile imunoenzimatică s-a determinat nivelul crescut al anticorpilor specifici unor proteine ale *M. tuberculosis* la bolnavii de tuberculoză activă comparativ cu persoanele condiționate sănătoase: proteină cu masă moleculară de 34 kDa; proteină recombinată cu masă moleculară de 38 kDa; PPD (engl. Purified protein derivative). Deși studiile imunologice sunt axate pe antigeni derivați din fragmentarea peretelui micobacterian, totuși proteinele secretate activ de către micobacterii sunt de departe cei mai importanți efectori ai răspunsului imun adaptiv protector. Aceste proteine secretate sunt componentele filtratului culturilor pe termen scurt de *M. tuberculosis* aflate în faza logaritmică de creștere. În pofida tuturor investițiilor în izolarea, definirea și reconstituirea structurii moleculare, activitatea imunologică a antigenilor izolați rămâne a fi insuficient cunoscută [89].

O particularitate distinctă asociată cu creșterea longevității populației reprezintă agravarea indicatorilor infecțiilor nespecifice ale aparatului respirator. Incidența pneumoniei comunitare (PC) la adulți variază între 5 și 12 cazuri la 1000 de persoane, cu o creștere la persoanele de vârstă înaintată și tarate. Pe glob, anual decedează prin pneumonii 5 mln. de oameni [13]. Pneumoniile reprezintă o sursă majoră de mortalitate, la adulți pneumonia comunitară reprezintă locul 6-7 din cauzele generale de deces [19, 55, 56]. Indicele letalității prin pneumonie

comunitară la pacienții spitalizați variază de la 1% până la 30%, constituind în medie 14%, dar crește până la 50% la pacienții cu pneumonii severe [13]. În R. Moldova, în ultimii 10 ani incidența pneumoniilor a variat având o tendință spre majorare de la 4 la 6,6 la 1000 de persoane. Rata afecțiunilor aparatului respirator în structura deceselor este de 6,3%, anual de pneumonii decedând peste 600 de pacienți [66]. În pofida progreselor înregistrate în diagnosticarea pneumoniilor și implicarea antibioticelor noi cu o eficiență sporită pe parcursul ultimilor ani, indicii mortalității nu se micșorează, fapt ce nu și-a găsit explicația [65, 66]. Particularitățile patomorfologice actuale sunt reflectate de creșterea ponderii formelor grave de pneumonie, forme oligosimptomatice, a cazurilor cu o evoluție trenantă și resorbție incompletă a infiltratelor parenchimatoase, cu o evoluție marcată spre pneumofibroză extinsă. Migrarea populațiilor, creșterea ponderii persoanelor cu multiple comorbidități, utilizarea nejudicioasă a antibioterapiei au determinat modificarea spectrului etiologic al pneumoniilor comunitare, al manifestărilor clinice constituind un risc crescut pentru deces [16, 17].

Pneumonia, entitate nosologică distinctă printre infecțiile respiratorii joase, este cea mai importantă boală infecțioasă respiratorie a adultului cu risc pentru o evoluție nefavorabilă. Astfel, în țările Regiunii Europene, pneumonia se situează pe locul IV în structura generală a mortalității, fiind precedată de boala ischemică, bolile cerebrovasculare și cancerul pulmonar [65]. De asemenea, pneumonia este complicația terminală, determinantă a decesului la pacienții cu afecțiuni oncologice, cardiovasculare, infecțioase și chirurgicale preexistente [2, 3]. Multiplele studii epidemiologice au constatat o incidență înaltă a bolii la adulți de 5-16 cazuri la 1000 de locuitori, cu valori variind în funcție de grupurile de vârstă, comorbidități și regiuni geografice [40]. Anual se înregistrează peste 3 milioane de cazuri de îmbolnăviri prin pneumonie în țările UE. Estimativ se consideră că acest număr este determinat de formele cu evoluție moderată și severă, deoarece cele ușoare sunt tratate în condiții de ambulatoriu, unde diagnosticul de „pneumonie” este subapreciat. În R. Moldova incidența pneumoniilor variază de la 6 la 8,7 cazuri la 1000 de locuitori, anual fiind diagnosticate 22.000 - 29.000 de cazuri [35, 36, 37, 66]. În 2013 indicele raportat al morbidității a constituit 5,9 la 1.000 de locuitori. Indicele letalității prin pneumonie comunitară la pacienții spitalizați variază mult (11-30%), fiind în medie de 14%, dar crește până la 50% la bolnavii internați în serviciul de terapie intensivă. În pofida tuturor progreselor înregistrate în diagnosticarea pneumoniilor, includerii antibioticelor noi în schemele de tratament, indicele mortalității nu se micșorează, fapt care nu și-a găsit explicație [4, 8, 13, 174]. Particularitățile patomorfologice actuale sunt reflectate în creșterea ponderii formelor grave de pneumonie, oligosimptomatice, cu evoluție trenantă și resorbție incompletă a infiltratelor parenchimatoase sub tratamentul etiotrop, având o evoluție marcată spre pneumofibroză extinsă [16, 19, 23, 24].

În contextul epidemiologic actual al tuberculozei, creșterea ponderii formelor clinico-radiologice severe și complicate, eroarea de diagnostic determină inevitabil întârzierea depistării bolnavului de tuberculoză și expune populația generală la un risc infecțios continuu. De aceea elaborarea metodelor de diagnostic diferențial al tuberculozei pulmonare cu pneumoniile comunitare severe și cu evoluție trenantă va contribui la optimizarea duratei depistării cazurilor noi de tuberculoză, va ameliora rezultatul terapeutic prin diminuarea riscului mortalității precoce [12, 13, 14, 16].

1.2. Etiopatogenia tuberculozei pulmonare infiltrative severe, a pneumoniei trenante și a pneumoniei cu evoluție severă

Tuberculoza este provocată de speciile grupului taxonomic *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis hominis*, *M.tuberculosis africanum*, *M.tuberculosis bovis* și *M.tuberculosis microtti*). Baza răspunsului imun reprezintă imunitatea mediată celular, astfel că granulomul tuberculos reprezintă unitatea morfofuncțională elementară. Odată cu primoinfecția tuberculoasă are loc dezvoltarea leziunilor exsudative (implicarea inițială a răspunsului imun de tip III), apreciate prin alveolită exsudativă, bogată în fibrină, macrofage, limfocite, polimorfonucleare și numeroși bacili în faza de multiplicare rapidă. Confluarea leziunilor exsudative determină evoluția infecției tuberculoase cu extensie contiguă și diseminare pe cale bronșică, limfogenă și hematogenă. În perioada de 6-14 săptămâni de la inoculare 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 întârziate [32, 48, 104, 115]. Astfel, procesul tuberculos evoluează direct în pneumonie cazeoasă, fiind apreciată până în 1992 ca o formă nosologică a tuberculozei pulmonare în progresie acută. Particularitatea morfopatologică a pneumoniei cazeoase este bimorfismul leziunilor, apreciate prin prezența concomitentă atât a leziunilor exsudative de hipersensibilitate (expresia răspunsului imun de tip III), cât și a celor nodular-proliferative (răspunsul imun de tip IV). Structura țesutului de granulație tuberculoasă are aspect „în cocardă” cu un centru de necroză cazeoasă, înconjurat de celule gigante Langhans, o coroană de celule epitelioide, plasmocite și fibroblaști. Necroza de cazeificare constituie trombozei capilarelor pulmonare adiacente, are pH acid și reprezintă un mediu nefavorabil pentru multiplicarea bacililor. Focarele de necroză de cazeificare evoluează cu deterjarea conținutului cazeos pe cale bronșică și curățarea cavelor, semn radiologic ce diferențiază caverna tuberculoasă de cavernele rezultate în urma altor patologii. Multiplicarea rapidă a micobacteriilor determină ruperea barierei de protecție histohematogenă cu dezvoltarea bacteriemiei, sepsisului și diseminarea procesului specific. Are loc însămânțarea plămânului

controlateral, dezvoltarea pleureziei, pericarditei, datorită diseminării bronhogene, hemato- și limfogene și prin contiguitate [68, 81, 104, 113, 115, 152].

Cel mai frecvent, în formele incipiente de boală, debutul anatomic precede pe cel clinic, iar acesta din urmă nu reflectă decât imperfect stadiul leziunilor care l-au declansat. Când bolnavul se adresează medicului, leziunile pot fi incipiente, dar de cele mai multe ori ele au atins deja stadiul ftiziei manifeste. Decalajul variază amplu de la zile la luni, în funcție de potențialul evolutiv al leziunilor și de percepția simptomelor de către bolnav. Modalitățile de debut clinic sunt variabile, evaluând de la un debut asimptomatic (20-40%), cu semne exclusiv radiologice și depistare ocazională, până la un debut brusc (30-40%), cu hemoptizii sau hemoragie pulmonară severă (evaluând de la spute hemoptoice până la hemoptizii severe), sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, cu pneumotorax spontan. Cele mai frecvente cazuri (aprox. 40%) debutează insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu expectorație redusă cantitativ, mucoasă, apoi mucopurulentă [58].

Semnele sindromului de intoxicație necesită a fi identificate, chiar dacă sunt slab exprimate, precum: subfebră, astenie, inapetență, scădere ponderală, transpirații nocturne, insomnie, nervozitate etc. Simptomele bronhopulmonare sunt prezente la majoritatea cazurilor cavitare depistate tardiv. Ele constau în: tuse productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoragie pulmonară), semne generale asociate (febră, astenie, inapetență, slăbire, transpirații nocturne), ocazional „răceli” frecvente, durere toracică, dispnee. Semnele fizice sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic (aprox. 50% dintre caverne sunt „mute”): focare de raluri umede sau uscate după tuse în „zona vulnerabilă” (subclavicular), semne incomplete de condensare parenchimotoasă (submatitate percutorie). În pneumonie este dereglat sistemul imunitar T, manifestat prin dereglarea funcțiilor celulelor T, care depinde de evoluția bolii. Dinamica imunoglobulinelor (Ig) este în concordanță cu schimbările din sistemul-T, care reflectă răspunsul echilibrat al sistemului imunitar (IS) asupra procesului inflamator. Hiperglobulinemia A și M în pneumonie conduce la dezvoltarea fibrozei pulmonare. Se determină alterarea echilibrului CD4/CD8 al limfocitelor, cu micșorarea titrului de limfocite T helper și creșterea limfocitelor supresoare, și reducerea activității proliferative a limfocitelor [100, 114].

Aspectul radiologic nu oferă certitudinea diagnosticului de tuberculoză, indiferent de experiența medicului care interpretează radiografiile. Suspiciunea de tuberculoză este crescută prin următoarele argumente:

Localizarea preferențială pentru tuberculoza secundară – segmentele apico-dorsale ale lobilor superiori, segmentul apical al lobului inferior, segmentul supero-extern al lobului mediu; localizarea dominantă în jumătățile inferioare se întâlnește doar în 15% din cazuri:

- asocierea de leziuni diferite pe aceeași radiografie;
- asocierea de leziuni la distanță, în doi lobi sau chiar în ambii plămâni;
- dinamica lentă în timp a leziunilor radiologice.

Leziunile caracteristice din punct de vedere radiologic sunt „infiltratul” și „caverna”. Infiltratul reprezintă în proporții variate opacități de intensitate redusă („moi”), rău delimitate, cu opacități nodular, de regulă, multiple, mai dense radiologic, izolate sau parțial confluențe, bine delimitate sau cu „halou” infiltrativ în jur. Datorită măsurilor administrative de efectuare în masă a radiofotografiei medicale și introducerii chimioterapiei antituberculoase eficiente, pneumonia cazeoasă a dispărut ca formă clinico-radiologică distinctă și devine componentă a grupului formelor extinse ale tuberculozei pulmonare infiltrative. Modificările actuale ale epidemiologiei tuberculozei, creșterea populației cu factori de risc, extensia epidemiei HIV au determinat creșterea ponderii formelor severe ale tuberculozei, astfel că pneumonia cazeoasă este diagnosticată în 11-14% din cazurile noi [56, 67, 71, 75, 133, 134, 180, 184, 185].

Particularitățile clinice distincte ale pneumoniei cazeoase sunt: debutul acut, evoluția rapid progresivă prin diseminare bronho- și hematogenă în zonele pulmonare intacte, expresivitatea sindromului de intoxicație și sindromului bronhopulmonar, prezența leziunilor cazeos-exsudative extinse asociate cu multiple distrucții, apărând pe un fundal de imunodeficiență exprimată cu o rată înaltă a mortalității. Debutul pneumoniei cazeoase este acut, preluând masca pneumoniei comunitare severe. Evoluția procesului specific decurge printr-o progresie rapidă, adesea finalizându-se cu deces [15, 17, 84, 104]. 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. Pondere bolnavilor cu diagnosticul pneumoniei cazeoase se estimează la 11-13% din structura tuturor formelor de TB pulmonară la persoanele primar depistate. Mortalitatea înaltă condiționată de 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 [15]

Clinic se diferențiază „pneumonia cazeoasă primar progresivă” identificată la bolnavii definiți „caz nou” și „pneumonia cazeoasă de acutizare” a formelor cronice de tuberculoză sau recidivelor. Ambele forme determină decesul în 90% din cazuri. Actualmente prin extensia numărului de bolnavi cu forme cronice, frecvent multidrog-rezistente, a crescut ponderea

pneumoniei cazeoase prin acutizarea tuberculozei firbo-cavitare [49, 53, 86, 104]. Intoxicație (paliditate, febră hectică, transpirații profuze) și hemoptizii. Bolnavul este diagnosticat eronat cu pneumonie severă și sepsis. Conform riscurilor vitale, el este spitalizat în serviciul de reanimare cu profil general, fără instituirea măsurilor de control al infecției tuberculoase [81, 85].

Examenul clinic determină matitate, raluri bronșice și crepitante pe arii extinse. La scurt timp expectorația devine purulentă, temperatura corpului depășește 39-40° C și este însoțită de frisoane. Bolnavul decedează în câteva săptămâni de complicații cu risc vital. Diagnosticul diferențial al pneumoniei cazeoase cu pneumonia comunitară este dificil de realizat. În peste 50% din cazuri bolnavii stau internați în staționare somatice cu diagnostice eronate, precum pneumonie comunitară, cancer, infarct pulmonar, abces pulmonar, micoze pulmonare [86, 104].

Noțiuni morfopatologice de bază. Sunt diferențiate 4 tipuri de evoluție clinică a pneumoniei cazeoase: primul- procesul este delimitat la țesutul pulmonar localizat în interiorul unui lob în jurul cavernei principale [17]. Procesul poate fi stabilizat la administrarea chimioterapiei antituberculoase și deterjarea cavernei prin căile respiratorii datorită reflexului tusiv. În al doilea tip al pneumoniei cazeoase procesul specific implică caverna și segmentele pulmonare adiacente. Deterjarea cavernei și stabilizarea procesului poate fi realizată, însă, într-o proporție mai mică de cazuri. Frecvent această formă clinică este tratată cu antibioterapie nespecifică ca pneumoniile comunitare recidivante, din cauza lipsei criteriilor de diferențiere (clinice și microbiologice) cu pneumoniile comunitare severe. În al treilea tip de pneumonie cazeoasă, masele cazeoase sunt localizate în cavernă și pe întregul lob sau plămân, asociate fiind cu multiple focare de diseminație. În al patrulea tip, distrucțiunile determină aspectul plămânului în „fagure de miere”. Decesul survine rapid prin complicații, precum hemoptiziile recidivante și insuficiența respiratorie acută. C.A.Крaчoв propune definirea formelor localizate și extinse ale pneumoniei cazeoase. Forma localizată a pneumoniei cazeoase se caracterizează prin leziuni exsudative, bronșiolită, pneumonie cazeoasă acino-lobulară, care prin confluență se transformă în lobulară și segmentară (afectează 1-2 segmente); forma extinsă este caracterizată prin prezența leziunilor exsudative și proliferative localizate la nivelul unui lob sau și mai mulți, dar și prin afectarea ganglionilor limfatici hilari, pleurei, bronhiilor principale [72, 104, 115].

Factori de risc ai evoluției acute a tuberculozei pulmonare, precum cea întâlnită în pneumonia cazeoasă, sunt: hipersensibilizarea țesutului pulmonar la antigenii micobacteriene, tratamentul neadaptat rezistenței micobacteriene, rezistența primară a micobacteriilor la preparatele antituberculoase administrate, reducerea severă a imunității organismului, reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și sistarea tratamentului, tratamentul chirurgical la nivelul plămânului fără chimioterapie prealabilă adecvată, deficitul sever al masei corporale, comorbidități (diabetul zaharat, tratament imunosupresor, alcoolismul cronic). Evaluarea diagnosticului patomorfologic în

cazurile de deces demonstrează diagnosticarea tardivă a pneumoniei cazeoase la cazurile primar depistate și subdiagnosticarea pneumoniei cazeoase la cazurile cu alte forme de tuberculoză pulmonară. Conform datelor publicate, rata depistării pneumoniei cazeoase la cazurile noi a crescut de 3 ori începând cu 1991 (14%), iar în structura cauzelor de deces se manifestă cu o rată de 90% [17, 18, 45, 151, 153, 154, 158, 161].

În Protocolul Clinic Național „Tuberculoza” la adult, diagnosticul se stabilește prin examinarea sputei la BAAR, cultura pe mediul solid Lowenstein-Yensen, BACTEC și examinarea prin metodele molecular-genetice pentru stabilirea diagnosticului etiopatogenic [60, 147, 148, 178, 182]. Conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult” tratamentul este obligatoriu, fiind indicat cu scopul: 1. vindecării pacientului; 2. reducerii riscului de recidivă; 3. prevenirii decesului; 4. prevenirii instalării rezistenței medicamentoase; 5. prevenirii complicațiilor; 6. prevenirii răspândirii infecției [60, 76]. Principiile tratamentului includ: 1. tratamentul antituberculos inițiat doar după recoltarea sputei pentru examenul microbiologic; 2. respectarea regularității și continuității lui; 3. administrarea sub directă supraveghere a personalului medical pe toată durata lui; 4. Documentarea fiecărei prize [76].

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 *rpoB* responsabile de rezistența către cel mai important preparat antituberculos – rifampicina [79].

Tratamentul în cadrul strategiei DOTS clasice constă în administrarea chimioteraputicelor de linia 1 timp de 2 -3 luni în faza intensivă în condiții intraspitalicești sau în ambulator cu 4-5 preparate antituberculoase și 4 - 5 luni în fază de continuare (în condiții de ambulatoriu, realizat în rețeaua instituțiilor de medicină de familie, în cabinetele de ftiziopneumologie sau în centrele de reabilitare) cu 2-3 preparate, sub directă supraveghere a personalului medical special. Durata tratamentului este de 6–8 luni, iar în unele cazuri poate fi prelungită până la 12 luni [60, 76]. În tratamentul antituberculos se recomandă de a aplica măsuri de reducere a riscurilor, tratament simptomatic și patogenetic, incluzând în mod obligatoriu pacientul în programul educațional și de suport social. Monitorizarea eficacității tratamentului constă în evaluarea clinică, aprecierea aderenței la tratament și a toleranței clinice, monitorizarea microbiologică, examinarea radiologică [108, 146, 149, 160, 173, 183]. 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 [16, 21].

Tratamentul tuberculozei sensibile constă în administrarea standardizată și etapizată a medicamentelor de linia 1-a [78, 169]. Schema terapeutică constă în administrarea zilnică în fază intensivă a 4–5 preparate antituberculoase: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol

sau/și streptomycină și în fază de continuare 2–3 preparate: izoniazidă, rifampicină și etambutolul (la cazurile de retratament) [106, 169, 179]. În pneumonia cazeoasă tratamentul medicamentos conservator determină vindecarea doar în 10-12% din cazuri. Antibioterapia nespecifică (macrolide, amoxicilină clavulanat) necesită a fi inclusă pentru inhibiția florei nespecifice. Tratamentul patogenic se administrează cu rol de dezintoxicare, de stimulare a răspunsului imun, de stimulare a drenajului limfatic și de tratament antioxidant. Necesitatea intervențiilor chirurgicale de urgență se evidențiază în perioada primelor 2 luni de la debutul bolii sau în intervențiile planice după 5-6 luni de tratament conservator. Lobectomia, pneumonectomia, pleuropneumonectomia infiltratului primar reduce riscul mortalității precoce fiind urmată de chimioterapie de lungă durată. Dozele medicamentelor se calculează corespunzător masei corpului bolnavului la începutul tratamentului și se administrează zilnic în ambele faze (în faza intensivă și de continuare). Isoniazida se recomandă câte 4 - 6 mg/kg, rifampicina – 8 - 12 mg/kg, pirazinamida – 20 - 30 mg/kg, streptomicina – 12 - 18 mg/kg, etambutolul – 15 - 25 mg/kg. [104, 105]. Ca și orice intervenție iatrogenă, tratamentul antituberculos poate provoca reacții adverse. Reacțiile adverse reprezintă o cauză frecventă a individualizării regimului standardizat, care conferă risc de eșec terapeutic. De asemenea, toleranța clinică redusă determină întreruperea voluntară a tratamentului de către pacient. [111]. La multitudinea factorilor contributivi evoluției severe a tuberculozei, precum cei sociali, epidemiologici, terapeutici, literatura științifică atenționează, că și factorii medico-biologici contribuie semnificativ la aceasta. În anumite boli asociate, precum bolile aparatului digestiv, diabetul zaharat, infecția HIV, bolile renale cronice, are loc extinderea și generalizarea infecției tuberculoase [120, 144, 153]. Cea mai frecventă entitate nosologică, luată în calitate de diagnostic diferențial cu tuberculoza pulmonară infiltrativă, reprezintă pneumonia comunitară, al cărei diagnostic eronat depășește rata de 30% din cazurile de tuberculoză [3, 93]. Indicatorul diferă în dependență de vârsta pacienților, comorbidități și zona geografică, de asemenea, depinde de metodele de diagnostic și de interpretarea rezultatelor [22, 92]. Similitudinea clinico-radiologică a acestor două patologii impune elaborarea metodelor eficiente de diagnostic diferențial, cu scopul stabilirii diagnosticului oportun și inițierii tratamentului adecvat. Evoluția predominant exsudativă a pneumoniei cazeoase o diferențiază dificil de pneumonie. Totuși, prezența opacităților infiltrative de diferite dimensiuni și diferite intensități, cu margini neclare localizate în segmentele posterioare ale lobilor superiori și în segmentele superioare ale lobilor inferiori, pledează pentru originea tuberculoasă. Unele aspecte radiologice precum infiltratul lobar sau segmentar sunt caracteristice pneumoniei pneumococice, totuși același aspect poate determina și tuberculoza pulmonară infiltrativă în forma sa clinico-radiologică lobită (lobita Bernard) și periscizurită (periscizurita Sergent) [5, 6, 104]. Tabloul reticulo-interstițial comun

pneumoniilor cu agenți atipici și virusurilor intră în diferențiere cu tuberculoza diseminată. La stabilirea diagnosticului eronat contribuie rezultatul pozitiv al bacterioscopiei și sputoculturii la *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.* Totuși, sunt stabilite criteriile ce confirmă etiologia tuberculoasă [1, 126, 128].

În practica clinică, conformată Protocolului Clinic Național–3 „Pneumonia comunitară la adult”, diagnosticul etiologic este pus în baza examinării sputei prin colorația Gram și sputocultură. Bacterioscopia apreciază eronat agentul etiologic în 10-70% din cazuri. Actualmente, definiția de „pneumonie” cuprinde un grup de afecțiuni inflamatorii acute ale parenchimului pulmonar de origine infecțioasă, caracterizată prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial, iar radiologic condensare pulmonară și semne clinice de impregnare infecțioasă. În Clasificatorul Internațional al Maladiilor X din grupul „pneumoniilor” au fost excluse afecțiunile alergice, leziunile pulmonare cauzate de factorii chimici, fizici sau vasculari, determinările pulmonare ale afecțiunilor imune și autoimune. Astfel, că doar etiologia infecțioasă este definitorie pentru grupul pneumoniilor [1, 128].

Agentul infecțios responsabil rămâne a fi cocul gram-pozitiv *Streptococcus pneumoniae*, în peste 60% din cazuri, urmat de agenții atipici: *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Coxiella Burnetii*, *Moraxella catharalis* în 26% din cazuri, apoi de alți agenți: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, bacterii gram negative: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, virusurile respiratorii (virusurile gripale, virusurile paragripale, virusul gripei aviare), protozoare (*Pneumocystis jiroveci*) și fungi (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*). În 15% din cazuri infecția mixtă poate include câteva specii de bacterii, bacterii și virusuri, bacterii și agenți atipici. Tabloul clinic al pneumoniei pneumococice debutează acut, cu febră, însoțită de frisonul solemn, junghi toracic, dispnee și tuse productivă [2, 7].

Evaluarea severității bolii dictează tactica terapeutică. Scorul PSI (*Pneumonia Severity Index*), propus în 1997, prezice riscul decesului, integrând bolnavul în 5 clase de risc. Indicatorii evaluați sunt: vârsta, antecedente de îngrijiri medicale specializate, prezența comorbidităților, modificările semnelor vitale (prezența confuziei mintale, frecvența respiratorie, tensiunea arterială sistolică, temperatura corporală, tahicardia), modificări ale indicatorilor de laborator (ureea serică, sodiul seric, glicemia, hematocritul), complicațiile radiologice, parametrii oxigenării. Pacienții din clase I–III prezintă risc redus și pot fi tratați în condiții de ambulatoriu, pacienții din clasa a IV-a prezintă risc moderat și necesită spitalizare, iar pacienții din clasa a V-a au risc major pentru deces și vor fi spitalizați în SATI. În 2001 a fost propus scorul CURB, care conține criteriile generale (vârsta > 50 de ani, prezența comorbidităților) și indicatorii: confuzie, ureea > 19,1 mg/dl, frecvența respiratorie $\geq 30/\text{min.}$, TAs ≤ 90 mmHg sau Tad ≤ 60 mmHg [2, 4,

7, 8, 27, 142]. Adicional severitatea este majorată prin prezența hipoxemiei, infiltrate multilobare sau bilaterale pe radiografia toracică. Prin modificarea pragului de vârstă de peste 65 de ani s-a modificat denumirea scorului în CURB-65. Deoarece ureea serică nu este întotdeauna evaluată la nivelul asistenței medicale primare, a fost exclusă din scor, devenind scorul CRB-65. Actualmente scorurile PSI, CURB-65, CRB-65 sunt cel mai larg utilizate în estimarea riscului de mortalitate și de indicare a spitalizării. Totuși, nu se va ține cont de rezultatele scorului, când se asociază cu exacerbară comorbidităților și apariția complicațiilor, dar și când serviciile în condițiile de ambulatoriu sunt neadecvate sau nu pot fi îndeplinite. O importanță majoră se acordă deciziei asupra spitalizării primare direct în SATI. S-a constatat că pacienții transferați în primele 24-48 de ore de la spitalizare în SATI au mortalitate mai mare decât cei spitalizați direct în SATI. Criteriile de spitalizare în SATI sunt șocul septic, insuficiența respiratorie acută și necesitatea de ventilație mecanică. Ghidul-consensus al IDSA și ATS determină criterii minore pentru spitalizarea în SATI: tahipnee, $\text{PaO}_2 < 90\%$, infiltrate multilobare, confuzie/dezorientare, uremie, leucopenie, trombocitopenie, hipotermie, hipotensiune [2, 8, 167].

Clinic **pneumonia gravă** se caracterizează prin semne de intoxicație bine pronunțate, insuficiență respiratorie, tulburări hemodinamice, complicații fără risc vital. **Pneumonia extrem de gravă** se manifestă prin intoxicație pronunțată, tulburări neurologice, insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută, tulburări ale metabolismului acido-bazic.

Managementul bolnavului cu infecție respiratorie joasă este clar determinat în standardele naționale de asistență medicală. Conform PCN-3, bolnavul de pneumonie comunitară severă fără complicații se spitalizează pentru maximum 20 de zile și se efectuează investigațiile generale (analiza generală a sângelui și urinei, hemocultura, gazimetria sângelui, proteina, creatinina și ureea serică, iar ionograma, bilirubina, AST, ALT și LDH la necesitate), radiografia cutiei toracice în 2 incidente, bacterioscopia (colorația Gram, Giemsa și Ziehl-Neelson) și bacteriologia (cultura) sputei cu determinarea antibiogramelor pentru diagnosticul etiologic, care totuși nu-l va elucida în peste 50% din cazuri de cercetare științifică și-l va stabili doar în 10-20% din cazuri în practica curentă. Bacteriologia se recomandă a fi efectuată doar în aceste cazuri, datorită sensibilității și specificității joase și costurilor ridicate. Se însămânțează pe medii agar-sânge și agar-ciocolată pentru agenții gram-pozitivi, iar pentru identificarea bacililor gram-negativi în mediul Mac Conkey. În PCN-3 se stipulează că bolnavii de pneumonie severă cu complicații vor fi investigați individualizat. Astfel, în asocierea bacterioscopiei cu bacteriologia, individual se vor examina anticorpii antimycoplasma pneumoniae IgM și IgG, anticorpii antichlamidia pneumoniae IgM și IgG, anticorpii anticitomegalovirusul IgM și IgG, anticorpii Epstein Barr virus IgM și IgG. Examenul urinei la antigenul polizaharidic pneumococic crește rata diagnosticului etiologic al pneumoniei pneumococice până la 30%. Datorită *costum-laboris*

ridicat, aceste investigații vor fi indicate doar în circumstanțe anamnestice evocatoare, aspecte radiologice necaracteristice și în lipsa răspunsului clinic la antibioterapia primar inițiată. Examinarea sputei la colorația BAAR este efectuată obligator în toate cazurile cu infecții respiratorii inferioare. În perioada acută nu se efectuează controlul radiologic, decât la suspectarea complicațiilor. Investigațiile de evaluare a răspunsului terapeutic sunt cele generale și examenul radiologic de control, după 2 săptămâni de antibioterapie și peste o lună de la externare. Persistența modificărilor infiltrative radiologice asociate cu prezența acuzelor clinice și a modificărilor paraclinice definește pneumonia trenantă. Evoluția trenantă necesită investigații suplimentare pentru reevaluarea etiologiei și tratamentului [8, 9].

Tratamentul pneumoniei cu evoluție severă constă esențial în antibioterapie. Ghidul publicat de British Thoracic Society recomandă administrarea intravenoasă a amoxicilinei clavulanat și claritromicinei. Alternativ se poate administra intravenos benzilpenicilină cu levofloxacină sau cirpofloxacină. Altă schemă alternativă constă în cefuroxim, cefotaxim sau ceftriaxon și claritromicină. Ghidul al European Respiratory Society recomandă cefalosporine de generația a III-a și macrolid. Alternativ se poate administra cefalosporine de generația a III-a și levofloxacină sau moxifloxacină. În prezența factorilor de risc pentru *P.aeruginosa* se administrează peniciline antipiocianice protejate (piperacilină tazobactam, cefepim, imipenem, sau meropenem) și ciprofloxacina sau levofloxacină. Alternativ se poate indica carbapenem și ciprofloxacina. PCN-3 recomandă bolnavilor de pneumonie comunitară cu evoluție severă administrarea intravenoasă a cefalosporinelor de generația a III-a asociat cu macrolidul sau fluorochinolonul. Măsura de profilaxie specifică, care și-a demonstrat eficacitatea, reprezintă vaccinarea individului cu risc sporit de îmbolnăvire cu vaccinul 23-valent. Această vaccinare este obligatorie în R. Moldova și se realizează la 2 luni, urmând rapelurile la 4 și 6 luni. La adulții cu risc (vârsta >65 de ani, BPCO, pneumonii în antecedente, imunodeficiențe, diabet zaharat, boli hepatice cronice, boli neurologice) se efectuează vaccinarea la decizia medicului de familie și revaccinarea peste 5 ani [143, 145, 156, 165, 166, 167, 168].

Noțiuni morfopatologice de bază. Aspectele morfopatologice ale pneumoniei pneumococice sunt diferențiate, conform celor 4 stadii evolutive. Debutează printr-o alveolită exsudativă fibrinoasă, congestia capilarelor și extravazarea hematiilor în spațiul pulmonar, care durează 1-2 zile, ca stadiul de hepatizație roșie. Urmează stadiile de hepatizație cenușie și rezoluție, cu o durată de 7-10 zile, care începe cu dezintegrarea hematiilor extravazate, leucocitelor și fibrinei, resorbția detritusurilor celulare și drenarea prin vasele limfatice și căile respiratorii. Evoluția rapidă a modificărilor morfopatologice diferențiază etiologia nespecifică de cea tuberculoasă. Refacerea structurii alveolare normale prin resorbția exsudatului este realizată în 4-5 săptămâni [3, 8].

Diagnosticul imagistic este confirmat prin radiografia cutiei toracice în 2 incidențe și radiosopia cutiei toracice, care evidențiază prezența unui infiltrat pulmonar, localizat în unul sau mai mulți lobi pulmonari, frecvent delimitat de pleura interlobară. Resorbția pneumoniei se manifestă prin diminuarea intensității opacității și apariția sectoarelor de aeratie pulmonară. Involuția radiologică durează 4-6 săptămâni, uneori lăsând modificări reziduale interstițiale. Resorbția incompletă și activarea fibroblaștilor determină aspectul de „carnificare” a parenchimului pulmonar [6, 10].

Pneumonia determinată de *Staphylococcus aureus* evoluează cu focare bronhopneumonice, localizate polisegmentar și pulmonar bilateral. Peretele bronșic este infiltrat cu polimorfonucleare, epitelul este necrozat și acoperit cu membrane hialine. Tromboza capilarelor determină necroza tisulară și abcese mici. Prin comunicarea cu bronhiile și mecanismul de supapă are loc umflarea acestor abcese, formându-se pneumatocеле de dimensiuni mari. Radiologic se manifestă prin multiple opacități diseminate, diferite după dimensiuni și intensitate. Pneumatocелеle se manifestă prin hipertransparențe de diferite dimensiuni cu pereți subțiri și evoluție rapidă [2, 4, 7, 8].

Pneumonia prin *Streptococcus pyogenes* se prezintă ca o bronhopneumonie. Bronșiolele sunt acoperite cu epiteliu descuamat, exsudat purulent, iar alveolele sunt umplute cu exsudat, eritrocite, neutrofile, membrane hialine și numeroși coci gram-pozitivi. Peste 5 zile de la debut, are loc necroza pereților alveolari cu formarea de abcese. Radiologic se prezintă prin multiple opacități de diferite dimensiuni și intensitate, complicându-se frecvent cu pleurezie [2, 8].

Pseudomonas aeruginosa produce pneumonie nosocomială cu o rată înaltă a mortalității (50-80%). Factorii de risc de îmbolnăvire sunt: imunosupresia severă, fibroza chistică, bronșiectaziile, leucopenia, intubația orotraheală, traheostomia, medicația sedativă, corticoterapia de lungă durată, antibioterapia cu spectru larg. Morfopatologic este o alveolită exsudativă cu necroză scotală alveolară. Radiologic se manifestă printr-o bronhopneumonie localizată cu predilecție în segmentele bazale cu evoluție spre abcedare și diseminare. Doar evidențierea agentului în hemoculturi și lichid pleural are semnificație etiologică, deoarece colonizează tegumentele, tractul gastrointestinal și al căilor respiratorii la persoanele sănătoase [2, 8, 5].

Germenii anaerobi fac parte din flora normală a tegumentelor, cavității bucale, tractului gastrointestinal și genital. Pneumoniile sunt determinate de speciile *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella melanogenica*. Apar la tараți, vârstnici, imunocompromiși, prin aspirație în tulburările de conștiență și deglutiție, prin diseminarea infecției pe cale limfatică sau hematogenă. Afectează regiunile cele mai predispușe inhalării: lobii inferiori, segmentul posterior al lobului superior drept. Evoluează rapid ca pneumonie multilobară, cu distrucții masive și gangrenă pulmonară. Particularitățile de bază sunt: necroza parenchimului pulmonar și

mirosul fetid. Radiologic se apreciază prin infiltrate masive, polisegmentare și multilobare, cu zone de hipertransparență și nivel hidroaeric. Evidențierea anaerobilor doar în hemoculturi și în culturile lichidului pleural are valoare pentru diagnosticul etiologic. Decesul este determinat de complicații: abcese metastatice, hemoragie pulmonară, bronșiectazii, fistulă bronhopulmonară, empiem pulmonar, șoc septic [5, 8].

Pneumoniile micotice au devenit frecvente odată cu extinderea populației cu factori de risc: imunodeficiență primară, imunodeficiență secundară tratamentului cu corticosteroizi, imunosupresoare, infecția HIV/SIDA, comorbidități. Se diferențiază dificil de pneumoniile bacteriene, manifestându-se prin febră, tuse neproductivă, dureri toracice, hemoptizii, insuficiență respiratorie, fără răspuns clinic la antibioterapie. Radiologic se manifestă prin opacități nodulare de diferite dimensiuni, prezența opacităților în „sticlă mată” în jurul opacităților nodulare, prezența infiltratelor triunghiulare. Pneumonia candidozică este provocată de *Candida spp.* Geneza primară este determinată de aspirația secretului orofaringian, iar cea secundară de diseminarea hematogenă. Este dificilă diferențierea colonizării de candidoza invazivă. Aspectele radiologice sunt mai frecvente: opacități nodulare sub 2 cm cu diametru, opacități interstițiale, cavități și pleurezie. Izolarea candidiei din lavajul bronho-alveolar și produsele biologice recoltate din tractul gastrointestinal semnifică colonizare, iar din biopsat-candidoză invazivă. Tratamentul cu antimicotice oferă răspuns lent, datorită persistenței factorilor de risc [4, 8].

Speciile *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* și *Aspergillus niger* determină 90% din micozele pulmonare: aspergiloză invazivă, aspergiloză cronică necrozantă, aspergilom, aspergiloză alergică bronhopulmonară. Aspergiloza invazivă este cea mai frecventă pneumonie fungică și se dezvoltă la persoanele grav imunodeprimăte (tratament cu citostatice, imunomodulatoare, HIV-infecții). Angiotropismul conduce la diseminare și metastazare micotică cu rata mortalității de 50%. Clinic se traduce prin tuse, febră, hemoptizii. Evoluția cronică se complică cu necroză pulmonară. Stabilirea diagnosticului etiologic prin cultură este dificilă, datorită sensibilității joase. Este recomandată determinarea antigenului aspergilar în ser. Tratamentul cu antifungice depășește 3 luni, recomandându-se ablația chirurgicală a focarelor unice. Aspergilomul reprezintă o masă de micelii localizată în cavități preexistente (caverne posttuberculoase, caverne după vindecarea abcesului pulmonar sau din sarcoidoză). Inițial este asimptomatic, urmând tusea, hemoptiziile, subfebrilitatea, scăderea ponderală. Suprainfecțiile bacteriene ale cavităților cu aspergiloame complică tabloul clinic. Hemoragia pulmonară determină 20% din cauzele de deces. Tratamentul antimicotic perioperator și ablația chirurgicală reprezintă tratamentul de elecție. Aspergiloza bronhopulmonară alergică reprezintă o manifestare pulmonară de hipersensibilitate mediată prin IgE la colonizarea tractului respirator cu

Aspergillus. Caracterul recidivant cu perioade de acutizare exprimate prin pneumonite eozinofilice și sindrom bronhoobstructiv alternează cu perioade de remisie. Diagnosticul pozitiv este stabilit prin prezența celor 6 criterii: sindrom bronhoobstructiv, eozinofilie, infiltrate pulmonare migratorii, bronșiectazii, IgE total > 1000 ng/ml, prezența anticorpilor anti*aspergillus* sau test cutanat la antigen pozitiv. Tratamentul constă în bronhodilatatoare, corticosteroizi și antimicotice [4, 8, 175, 176].

Pneumonia „atipică”, de facto determinată de agenții „atipici” (*Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Coxiella Burnetii*, *Moraxella catharalis*), se deosebește de cea pneumococică prin debutul subacut, tuse seacă, febră, prezența manifestărilor extrapulmonare. Radiologic se caracterizează prin prezența infiltratului interstițial hilifug bilateral și prin modificări de laborator minime. Pneumonia prin *Chlamidia spp.*, microorganisme gram-negative intracelulare determină pneumonie interstițială de gravitate ușoară până la severă, în funcție de terenul gazdei. Radiologic se manifestă prin opacități reticulonodulare de diferite dimensiuni, cu margini neclare, localizate pe ambele arii pulmonare, frecvent complicată cu pleurezie minimă. Resorbița opacităților nodulare este lentă și durează 4 săptămâni, iar a celor interstițiale 8 săptămâni. La anularea precipitată a antibioterapiei are loc recăderea semnelor clinice și radiologice [4, 5, 8].

Mycoplasma pneumoniae doar în 10% din cazurile de infecție determină pneumonie. Perioada de incubație lungă (10-14 zile) precede manifestările clinice: sindromul de intoxicație bine pronunțat, tuse neproductivă, rareori expectorații hemoptoice, dureri toracice și dispnee. Multiplele manifestări extrapulmonare (erupțiile cutanate, manifestările catarale ale căilor respiratorii superioare, tulburările neurologice, hematologice, renale) au geneză autoimună și o diferențiază de TB. Radiologic se caracterizează prin infiltrate reticulo-nodulare, hilifuge, localizate polisegmentar (10-40%) sau multilobar (20%). Involuția lentă (mai îndelungată de 4 luni) determină fibroză postinflamatorie, ce poate fi confundată cu pneumonia trenantă. Diferențierea de tuberculoză este dificilă din cauza caracterelor asemănătoare: debut subacut, predominarea tusei slab productive și persistente, hemoptizii, examenul fizic puțin informativ și absența modificărilor importante în hemoleucogramă [4, 8].

Pneumonia determinată de *Haemophilus influenzae* este de tip comunitar sau mai rar nosocomial, apărând mai frecvent pe terenul exacerbarii infecțioase a BPCO, sau la pacienții imunodeprimați. Copiii cu vârsta de până la 1 an deja au anticorpi împotriva antigenului *Haemophilus influenzae* datorită infecțiilor căilor respiratorii superioare (rinită, otită, epiglotită). Pneumonia succede fenomenele catarale. Radiologic se manifestă ca o pneumonie lobară sau bronhopneumonie cu un grad înalt de mortalitate (30%). O treime din tulpini sunt producătoare de betalactamază, ceea ce conferă rezistență la penicilinele naturale sau semisintetice

(ampicilină, amoxicilină, cefalosporine generația I). Vaccinarea cu vaccin Hib conjugat este obligatorie în R. Moldova și se realizează la 2 luni, urmând rapelurile la 4 și 6 luni.

Legionella spp. produce pneumonie doar la bolnavii imunodeprimați, fiind mai frecvent întâlnite condițiile: seroconversie asimptomatică, infecție pseudogripală, rareori infecția țesuturilor moi. Prodromul ce durează 2-10 zile este urmat de perioada de stare exprimată prin febră înaltă, frisoane, tuse seacă, ca apoi să devină productivă, hemoptoică, cu manifestări gastro-intestinale exprimate. Paraclinic se caracterizează prin limfopenie, creșterea transaminazelor, proteinurie, hematurie. Se complică la bolnavii tarați cu insuficiență respiratorie acută, șoc toxico-infecțios, decesul survenind în 20% din cazuri. Determinarea anticorpilor prin metoda imunofluorescenței are rol mai mult epidemiologic, deoarece rezultatul este pozitiv doar după 3-6 săptămâni de la debutul bolii. Determinarea antigenului urinar al *L.pneumophila* este singurul test, care poate confirma etiologia pneumoniei. Pneumonia se manifestă printr-o opacitate infiltrativă polisegmentară, multilobară sau întregului plămân, în 40% din cazuri este bilaterală. În 30% din cazuri se asociază cu pleurezie minimă. Resorbția lentă timp de 1-2 luni determină fibroză postinflamatorie. Criteriile de diferențiere de tuberculoză sunt: febra înaltă, manifestări neurologice exprimate (cefalee, delir, convulsii), oculare (conjunctivită, sclerită), hepatice și renale, rapiditatea extensiei cu implicare bilaterală în 3-5 zile [4, 8].

Pneumonia prin *Klebsiella pneumoniae* se localizează cu predilecție în segmentele posterioare ale lobului superior și în segmentele superioare ale lobului inferior, regiunii bine ventilate. Debutează cu focare bronhopneumonice care confluează rapid și cuprinde între lobul. Frecvent abcedează sau evoluează cu empiem. Complicația cea mai gravă este gangrena pulmonară [4, 8].

Febra Q, pneumonia prin *Coxiella burnetii*, incubează 14-28 de zile, după care debutează prin febră timp de 2-4 săptămâni, cefalee, mialgii, tuse neproductivă, junghi toracic. Radiologic se exprimă prin pneumonie interstițială cu infiltrate reticulonodulare hilifuge, localizate în segmentele bazale ale ambilor plămâni, persistă 3-4 săptămâni. Pot fi determinate atelectazii segmentare și pleurezie minimă. Se complică cu hepatită, endocardită, pericardită, tromboflebita venelor periferice, embolie pulmonară, meningită, neuropatii, otită, artrită. Anticorpii IgM pot fi determinați prin metoda imunofluorescenței după a 2-a săptămână de boală [4, 8].

Conform protocolului, tratamentul pneumoniei comunitare cu evoluție gravă este inițiat cu antibiotice din grupul cefalosporinelor de generația a III-a combinat cu macrolide sau cu fluorochinolone, sau fluorochinolone respiratorii, sau carbapeneme. Lipsa efectului antibioterapiei definește eșecul terapeutic înregistrat la 15% din cazuri, care este responsabil de 50% din decese. În 15% din cazuri ineficiența antibioterapiei este precoce (până la 72 de ore de la inițiere) și în 7% din cazuri este tardivă (după 72 ore de la inițiere). În pneumonia

pneumococică stabilizarea clinică este apreciată prin reducerea febrei, dispneei, tusei, intensității sputei și semnelor de intoxicație în 24-72 de ore. Evaluarea antibioterapiei se realizează în primele 48-72 de ore de la inițiere, astfel stabilizarea clinică fiind apreciată prin criteriile: $FCC \leq 100/\text{min.}$, $FR \leq 24/\text{min.}$, TA sistolică $\geq 90 \text{ mmHg}$, temperatura corpului $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$, saturația cu oxigen $\geq 90\%$. Durata febrei în pneumonia pneumococică durează în medie 2,8 zile, în pneumonia cu *Legionella pneumophyla* – 2,2–6 zile. În 7% din cazuri are loc reapariția criteriilor de instabilitate clinică: febra, hipotensiunea arterială, tahicardia, dispneea [8, 9, 66, 92, 137, 145].

Moraxella catarrhalis frecvent determină exacerbările infecțioase ale BPCO și 1-4% dintre pneumoniile comunitare. Debutază cu fenomene catarale ale căilor respiratorii superioare, cefalee, mialgii, urmând sindromul bronhopulmonar bine exprimat (tuse productivă, expectorații purulente, dureri toracice). Radiologic se exprimă prin condensare pneumonică sau opacități bronhopneumonice. Rata înaltă a tulpinilor secretante ale beta-lactamazei (50-85%) conferă rezistență la penicilinele naturale și semisintetice [4, 8].

Virusurile gripale și virusul paragripei afectează inițial epiteliul căilor respiratorii superioare, ca prin extensie contiguă să afecteze epiteliul bronhiilor mici și al bronhiolilor. Particularitatea distinctorie este „leziunea alveolară difuză” și prezența incluziunilor virale intracelulare. debutază prin congestia capilară, edemul alveolar, membrane hialine, infiltrarea interstițiului cu celule mononucleare. Necroza și descuamarea epiteliului bronșic, bronșolar și alveolar, trombozele capilare, hemoragiile intraalveolare determină leziunea alveolară acută, colabarea alveolelor și atelectazia. Localizarea în lobii inferiori este predilectă. Regenerarea poate decurge prin proliferarea pneumocitelor de tip II, fibroză pulmonară și metaplasie scuamoasă bronșică [8].

Virusul respirator sincițial are tropism pentru epiteliul bronșic, bronșolar și alveolar. Necroza și descuamarea lui determină formarea dopurilor în căile respiratorii mici, perturbarea drenajului canicular, proliferarea epiteliului cuboid și apariția celulelor multinucleate gigante.

Radiologic pneumoniile virale se caracterizează prin accentuarea uni- sau bilaterală a desenului peribronhovascular, opacități nodulare, datorită atelectaziei și alveolitei [8, 27].

Definiția „**pneumonia trenantă**” este utilizată pentru cazurile cu persistență a opacității infiltrative pulmonare mai mult de 30 de zile de la debutul pneumoniei, sau cel puțin 10 zile sub antibioterapie, asociate cu persistența unor semne clinice sau biologice. Cauzele evoluției trenante sunt: factorii de risc (vârsta > 65 de ani, comorbiditățile, imunodepresia), eroarea de diagnostic etiologic (tuberculoza, pneumoniile fungice, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*), dezvoltarea complicațiilor (abcedarea, empiemul, suprainfecțiile bacteriene), antibiorezistența. Evoluția trenantă este determinată de obstrucția drenajului bronșic prezent în cancerul bronhopulmonar, tuberculoză, bronșiectazii, corpi străini intrabronșici și boli neinfecțioase.

Individual asociat radiografiei toracice în 2 incidente, se vor efectua radiosopia și/sau tomografia computerizată, fibroscopia bronșică [4, 8, 12].

Rezoluția întârziată a pneumoniilor este determinată de următorii factori de risc:

- pneumonia determinată de *S.pneumoniae*, *Legionella spp.*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, bacilii gram-negativi, anaerobi, *P.jiroveci*, *Nocardia*;
- pneumonia determinată de agenți rezistenți la tratamentul inițiat (*S. pneumoniae* rezistent la peniciline, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent, agenți atipici rezistenți la fluorochinolone și macrolide);
- pneumonia cu complicații: pleurezie, pneumotorax, piopneumotorax;
- factori medicobiologici predispozanți: vârstă înaintată, comorbidități, imunodeficiență;
- deprinderi nocive: alcoolismul cronic, fumatul, utilizarea drogurilor;
- factori corelați cu boala propriu-zisă: tergiversarea diagnosticului, severitatea și extensia pneumoniei, evoluția spre abcedare;
- comorbiditățile: BPOC, bronșiectazii, cancerul bronhopulmonar, insuficiența cardiacă, insuficiența renală, boli neoplazice, diabetul zaharat;
- terenul tarat: vârsta >65 de ani, microflora orofaringiană patologică, colonizarea arborelui bronșic cu agenți patogeni sau condiționat patogeni;
- aspirația, perturbarea transportului mucociliar, ineficiența tusei, scăderea activității surfactantului, imunodepresia, subnutriția, spitalizări frecvente, instituționalizarea;
- cauze neinfecțioase: corp străin, cancer bronhopulmonar [8,12].

Evoluția trenantă a pneumoniilor comunitare este determinată în special de anumite entități nosologice, precum bronhopneumonia și pneumonia interstițială. Bronhopneumonia este infecția căilor respiratorii joase, cu aceeași etiologie ca și a pneumoniilor comunitare, care se manifestă prin multiple focare de alveolită în diferite stadii de evoluție, situate în jurul bronhiilor și bronhiolilor, predominant în segmentele bazale ale ambilor plămâni. Focarele de consolidare au tendință spre confluere într-un lob, astfel preluând denumirea de pneumonie „pseudolobară”. Debutul clinic este insidios, prin semnele bronșitei acute și ale intoxicației generale, diferite în funcție de teren (vârstă, comorbidități). Radiologic se caracterizează prin multiple opacități de diferite dimensiuni și diferite intensități, neomogene, cu contur difuz, localizate în ambele câmpuri pulmonare. Pneumonia interstițială se caracterizează prin afectarea preponderentă a interstițiului pulmonar. Pereții alveolari și țesutul conjunctiv peribronhovascular este infiltrat cu celule mononucleare (limfocite, plasmocite și histiocite), iar necroza epitelului bronșic și a celui alveolar determină tapetarea alveolelor cu membrane hialine, condiționând dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului. Etiologia este dominată de agenții „atipici”:

Mycoplasma pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp., *Coxiella Burnetii*, *Moraxella catharalis*. Radiologic se decelează accentuarea multilobară uni/bilaterală a desenului peribronhovascular, evidențiindu-se cordoane opace de la hil la periferie și microopacități determinate de alveolita exsudativă și atelectaziile alveolare. Debutul bolii frecvent este subacut, cu tuse seacă sau expectorații minime, subfebrilitate și manifestări extrapulmonare. Totuși, unii agenți (*Legionella pneumophylla*) pot determina forme severe și fulminante cu risc de deces precoce major [8, 128]. Obezitatea ca factor de risc a pneumoniei comunitare cu evoluție severă, legată de imunosupresie T și B limfocitelor [171]. La persoane cu hipotrofie sunt receptivi la infecția tuberculoasă. Obezitatea nu este cauza de deces în pneumonii [127, 150].

1.3. Particularitățile răspunsului imun în infiltratele pulmonare de diferită genă

Studiile imuno-genetice au demonstrat că tuberculoza este o boală multifactorială, ale cărei evoluție și răspuns la tratament sunt determinate de interacțiunea continuă a *M.tuberculosis* și genotipul uman. Cu scop științific, antigenii micobacterieni sunt utilizați pentru clasificare, identificare și tipizare micobacteriană. În pofida multiplelor încercări de clasificare a antigenilor micobacterieni conform criteriilor de localizare: solubile (citoplasmatic) și insolubile (componentele peretelui celular), structura chimică: proteine (ex. Purified Protein Derivate – PPD ș.a.), carbohidrați, acestea nu au permis definirea clară a particularităților răspunsului imunopatogenic nici în infecția tuberculoasă latentă, nici în tuberculoza activă, ceea ce s-a reflectat asupra specificității joase a testelor de imunodiagnostic [107].

Istoria naturală și aspectul anatomoclinic al infecției tuberculoase sunt determinate, ca pentru orice boală infecțioasă, de raportul dintre multiplicarea și diseminarea MTB și mecanismele de apărare ale gazdei. Două tipuri de celule sunt esențiale: macrofagele, care fagocitează în mod direct bacilii, și limfocitele T (în special de tip CD4), care induc protecția prin producerea de limfokine (IFN- γ) [58].

Inhalarea uneia sau mai multor particule infectante de către o gazdă neinfectată este urmată de fagocitarea nespecifică a MTB de către macrofagele alveolare. Echilibrul dintre activitatea bactericidă a macrofagelor și numărul și virulența bacililor (virulență și rezistență conferită de conținutul bogat în lipide al peretelui celular și de capsula glicolipidică) este determinanta pentru evenimentele ce urmează. Fagocitoza are una din două consecințe posibile: distrugerea MTB (infecția nu se produce) sau supraviețuirea și multiplicarea intracelulară a MTB, fenomen care este primar infecției tuberculoase. La 2-4 săptămâni de la infecție, multiplicarea intracelulară a MTB determină activarea răspunsului imun care are două componente:

1. Un răspuns mediat celular constând în activarea imunologică a macrofagelor (prin limfocitele T CD4+ sau T-helper), ce are drept consecință creșterea activității bactericide contra MTB.

2. Un răspuns de tip hipersensibilitate de tip întârziat la diverși antigeni bacilari ce constă în distrugerea macrofagelor parazitare și tolerante față de MTB (prin limfocite T-CD8+ sau T citotoxice) pentru a fi înlocuite cu macrofage bactericide.

Variatele citokine produse de macrofage (IL-1, IL-6, TNF- α) și limfocite (IFN- γ și IL-2) determină răspunsul gazdei: febră, scădere ponderală, hiperglobulinemie (cu rol redus în apărarea împotriva tuberculozei, dar intens studiate în scopul identificării unui marker serologic pentru diagnosticul pozitiv), uciderea micobacteriilor, formarea de granuloame, promovarea imunității mediate celular. Imunitatea celulară și hipersensibilitatea de tip întârziat sunt două fețe ale aceluiași fenomen mediat de limfocitele T cu memorie. Markerul acestui fenomen este hipersensibilitatea („alergie”) tuberculinică ce apare la un interval de 4-6 săptămâni de la infecție, uneori mai târziu. Ea explică reacția la tuberculină și particularitățile morfologice caracteristice tuberculozei. Histopatologic, multiplicarea MTB determină un focar inflamator (prin atragerea de macrofage și monocite la nivelul multiplicării bacilare), denumit șancru de inoculare sau afect primar, situat cel mai frecvent în 2/3 inferioare pulmonare și subpleural. Bacilii și antigenii eliberați de aceștia sunt drenați de către macrofage prin vasele limfatice în ganglionii sateliți, determinând apariția limfangitei și adenopatiei satelite care împreună cu afectul primar constituie complexul primar. Ulterior, din aceste focare se poate produce diseminare hematogenă, cu extensie variabilă, frecvent în plămâni, rinichi, oase și meninge [58, 98].

Predilecția pentru aceste regiuni se datorează presiunii parțiale crescute a oxigenului la nivelul acestor organe. Orice sediu de multiplicare a MTB poate constitui o viitoare localizare a bolii tuberculoase, fie în continuarea multiplicării inițiale (prin progresia primoinfecției sau a reinfecției exogene), fie la distanță în timp, după oprirea multiplicării inițiale (reactivare endogenă). La peste 95% dintre persoanele imunocompetente mecanismele de apărare ale gazdei predomină asupra populației micobacteriene astfel încât focarele de multiplicare bacilară din perioada primară involuează, vindecarea producându-se cu fibroză și calcificare. Populația micobacteriană se reduce treptat, fiind fie complet eradicată, fie persistând un număr redus de bacili ce pot supraviețui o perioadă îndelungată (chiar zeci de ani) și denumiți bacili „dormanți” (cu metabolism foarte redus și multiplicare la intervale foarte mari). Bacilii „dormanți” constituie punctul de plecare al unei eventuale reactivări endogene ulterioare [58].

Sechelele infecției sunt reduse, sunt prezente hipersensibilitatea tuberculinică izolată, uneori și anomalii radiologice: calcificări parenchimatoase pulmonare (focar primar calcificat)

și/sau hilare (adenopatie satelită calcificată), fibronoduli apicali (leziuni minime). Constituirea bolii se poate produce prin unul din următoarele mecanisme:

Primoinfecție ftiziogenă (la adulți). Apare mai ales la adulții tineri neinfecțați în copilărie. Ponderea acestui mecanism a crescut în ultimele decenii de când declinul endemiei tuberculoase a deplasat vârsta primoinfecției spre grupele adulte. În unele țări avansate aceste forme de îmbolnăvire apar și după vârsta de 40 de ani.

Reactivarea endogenă (a focarelor vindecate ale primoinfecției) presupune *vindecarea* infecției primare. Îmbolnăvirea este rezultatul reactivării reziduurilor lezionale ale etapei primoinfecției, leziuni în care germenii supraviețuitori („dormanți”) și-au reluat multiplicarea. Pornindu-se de la ideea persistenței indefinite a bK în focarele tuberculoase, reactivarea endogenă a fost considerată multă vreme mecanismul ftiziogenic esențial. Sediul reactivării este reprezentat de leziunile minime (fibrotice) apico-subapicale cu un potențial ftiziogen variabil, afectul primar (rar) și focarele adenobronhogene (reactivare ganglionară cu perforație ganglio-bronsică). Riscul ftiziogen este redus în cazul focarelor vechi, fibrocalcificatelor și maxim în cel al focarelor mai recente și mai puțin remaniate [57, 58].

Tuberculoza ca boală se dezvoltă în cursul vieții la 5-10% din indivizii imunocompetenți infectați. Resurse substanțiale s-au investit în cercetările privind utilizarea proteinelor recombinante ale *M. tuberculosis* (proteina cu masă moleculară de 34 kDa, proteina recombinată cu masă moleculară 38 kDa) în ridicarea pragului specificității tehnicii imunoenzimatică (ELISA). Totuși, nu au fost aprobate ca componente ale screeningului, datorită diferențelor mari ale specificității sale în diferite regiuni ale globului [117].

În etapa precoce a infecției tuberculoase au fost identificați ca ținte ale sistemului imun antigenii MPT59 (Ag85B) și antigenul ESAT-6. Complexul antigenic 85 este format din 3 antigeni cu masă moleculară cuprinsă între 30-32 kDa din categoria antigenilor peretelui celular la *M. tuberculosis*. 6-kDa early secretory antigenic targeted (ESAT-6) este proteina cu masă moleculară de 6 kDa, formată din 95 de aminoacizi și este prezentă atât în citosolul, cât și în peretele micobacteriei. Reprezintă o țintă importantă a răspunsului imun executat de limfocitele T. Concomitent, antigenul ESAT-6 are în structura sa 2 epitopi, care induc sinteza de IFN-gama. Deși, tentativele de a demonstra că testul IGRAs poate fi aplicat cu scop de screening în infecția tuberculoasă latentă a indivizilor din comunitățile cu prevalență joasă a tuberculozei sunt promițătoare, acest test nu este relevant ca indicator al severității tuberculozei active [41].

Rezistența dobândită în cursul hipersensibilității întârziate, care se dezvoltă în primoinfecția tuberculoasă, este realizată primordial de către limfocitele T. Astfel, încât gradul deficitului cantitativ al limfocitelor T periferice și al subpopulațiilor acestora (LT CD4+ α / β și LT CD8+ α / β) înalt exprimat în infecția HIV este corelat cu severitatea evoluției tuberculozei în

stadiul C3 SIDA. Rolul important unanim admis al LT CD8+ este expus atât în studiile asupra animalelor deficitare în LT CD8+, cât și în studiile asupra pacienților cu tuberculoză activă cu un nivel mai mare față de normal al LT CD8+. Astfel, este dovedit, că hiperactivitatea LT CD8+ este corelată cu leziuni cazeos exsudative extinse în parenchimul pulmonar [116, 124].

În perioada acută a procesului tuberculos modificări în sistemul de limfocite B se manifestă-o sporire sau reducere a numărului de celule, disimunoglobulinemie (M,G,A), scăderea nivelului de anticorpi reali și creșterea anticorpilor specifici. Acest tip de modificări dă dovadă de trecere a reacțiilor nespecifice în reacții specifice și are importanță protectivă. Popularea deosebită a celulelor cuprinde celulele cu funcție citotoxică-killer-naturale NK (natural killer)–celulele limfocite granulare mari, care au un rol deosebit de important în imunitatea antitumorală și antivirală. Realizarea reacției imune la etapă incipientă este legată de funcția celulelor fagocitare, de către macrofage care sunt prima barieră în calea micobacteriilor. În complexul cu alte celule se realizează rolul stimulator în transmiterea antigenilor celulelor limfoide. Este bine cunoscut faptul că tuberculoza este strâns legată de CD4+–limfocite care reglează intensitatea și direcția răspunsului imun la microbacteria tuberculozei. În tuberculoză este redus conținutul de celule CD4 + în sângele periferic. Imunitatea antituberculoasă celulară este legată cu Th 1-tip (IL-2, IL-12). Acestea măresc activarea macrofagelor, care fagocitează și distrug MBT [100, 130, 155, 157].

Răspunsul imun exagerat afectează parenchimul pulmonar pe arii extinse din cauza secreției exagerate de citokine generatoare de fibroză (TNF- α și TGF- β . engl. Tumor Growth Factor). În consecință, fibroza pulmonară extinsă va determina grade variate ale insuficienței respiratorii ireversibile, condiționând diminuarea capacității de reabilitare a funcției respiratorii [99, 101, 109, 110, 125].

Evoluția tuberculozei ca maladie depinde într-o măsură de starea rezistenței preimune. Mecanismele rezistenței preimune prezintă un complex de reacții de apărare care în momentul declanșării de protecție imună, se opun agentului infecțios pătruns în organism [44, 80, 82]. Neutrofilele sunt importanți antrenați în procesul infecțios acțiunea cărora este stric specifică. Fagocitele circulante (neutrofilele, monocitele) de rând cu macrofagele pulmonare reprezintă nucleul sistemului fagocitar. Eliberând un șir de compuși biologic activi, care acționează ca agenți de declanșare a mecanismelor regulatorii ale reacțiilor de dezvoltarea inflamației [80,82].

Pracelele de dezvoltare a inflamației și cele de reparație se realizează datorită interacțiunii funcționale a neutrofilelor segmentate, fagocitelor mononucleare, limfocitelor, fibroblaștilor drept rezultat al activității cooperante ai sistemelor fagocitare și imune pe de o parte și, a țesutului conjunctiv, pe de altă parte. Acest proces de cooperare este realizat prin intermediul

mediatorilor celulari și umorali ai inflamației datorită cărora se efectuează schimbul informației între celule și interacțiunea dintre ele [80].

1.4. Concluzii la capitolul 1

Din cele expuse mai sus a fost dedusă **problema de cercetare** înaintată spre soluționare în cadrul acestui studiu de doctorat, și anume: evaluarea factorilor de risc ai evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative.

Direcțiile de soluționare a problemei de cercetare au constat în: elaborarea tacticii de diagnostic diferențial al tuberculozei pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară severă și pneumonia trenantă.

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.

În urma studiului bibliografic realizat au fost trase următoarele concluzii:

1. Sinteza revistei literaturii de specialitate a determinat, că rezervorul infecțios în populația sănătoasă, reprezintă bolnavii de tuberculoză pulmonară severă care și sunt o problemă de sănătate publică. Țara noastră, Republica Moldova, face parte din cele 18 țări ale Regiunii Europene cu cea mai înaltă incidență a tuberculozei și raportează cea mai joasă rată a succesului terapeutic.

2. Ponderea înaltă a bolnavilor baciliferi (36,3% în 2013, 37,3% în 2014) se reflectă asupra incidenței înalte a cazurilor noi cu forme distructive ale aparatului respirator (2012 – 28,5 la 100.000 de locuitori, 2013–29,0 la 100.000 de locuitori, 2014 – 24,0 la 100.000 de locuitori), ceea ce conferă severitate rezervorului infecțios.

3. Pneumoniile reprezintă o sursă majoră de mortalitate, datorită creșterii speranței de viață, comorbidităților asociate și factorilor de mediu, situându-se pe locul 6-7 printre cauzele generale de deces. În pofida progreselor înregistrate în diagnosticarea pneumoniilor și implicarea

antibioticelor noi cu o eficiență sporită pe parcursul ultimilor ani, indicii mortalității nu se micșorează, fapt ce nu a găsit explicație.

4. La etapa actuală se atestă creșterea ponderii formelor grave de pneumonii comunitare, oligosimptomatice, cu evoluție trenantă și resorbție incompletă a infiltratelor, prezentând probleme grave în elaborarea diagnosticului diferențial.

5. Factorii imunogenetici determinanți ai deficitului imunității celulare, umorale și rezistenței preimune sunt implicați în evoluția severă a proceselor infiltrative.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Noțiuni despre caracteristica generală a cercetării

Lucrarea elaborată este un studiu selectiv, descriptiv și prospectiv, care s-a efectuat conform modelului liniar, structurat pe etape: scop–loturile–cercetarea cazului–colectarea datelor–interpretare. Scopul cercetării a fost studiul particularităților clinice și paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative severe în condițiile strategiei DOTS, pentru elaborarea metodei de diagnostic diferențial cu pneumonia severă și trenantă.

În vederea realizării scopului și obiectivelor propuse am folosit un plan metodologic liniar al cercetării descriptive, care a cuprins etapele: identificarea, formularea și argumentarea problemei, stabilirea procedurii de cercetare, identificarea loturilor pentru cercetare, elaborarea fișelor individuale de studiu, colectarea datelor, analiza și sinteza rezultatelor, elaborarea concluziilor, implementarea rezultatelor cercetării în practică. Pentru realizarea acestei cercetări noi am utilizat următoarele metode de cercetare și analiză:

- istorică – a inclus cercetarea teoretică a problemei, conducând la o sinteză a revistei bibliografice;
- empirică – bazată pe experiență;
- comparativă – bazată pe compararea datelor efectuate în urma studiului cu cercetările precedente autohtone sau de peste hotare;
- statistica variațională – include analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în cadrul cercetării, folosind diferite metode statistice;
- modelarea – bazată pe elaborarea unui model al problemei cercetate.

A fost întreprinsă o cercetare documentară preliminară privind cazurile de tuberculoză pulmonară infiltrativă și pneumonie comunitară investigate în cadrul IMSP IFP „Chiril Draganiuc” în perioada 1.01.2008 – 31.12.2013. Au fost selectate 374 de cazuri clinice, care au corespuns criteriilor de includere și de excludere. Pentru a descrie, a analiza și compara particularitățile clinice și paraclinice ale tuberculozei 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 tuberculoză pulmonară infiltrativă de tip „pneumonie cazeoasă” și „lobită tuberculoasă”.

Lotul de studiu II a fost constituit din 125 de pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, cu alte tipuri de infiltrate din grupul clinico-radiologic al tuberculozei pulmonare infiltrative.

Lotul de control 1 a fost constituit din 55 de pacienți cu pneumonie comunitară cu evoluție trenantă, apreciată conform criteriilor PCN-3.

Lotul de control 2 a fost constituit din 65 de pacienți cu pneumonie comunitară cu evoluție severă, conform criteriilor PSI [3].

Criteriile de includere în lotul de studiu I: vârsta mai mare de 18 ani, caz nou de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu infiltrație extinsă de tip „pneumonie cazeoasă” și „lobită tuberculoasă”, înregistrat în perioada 1.01.2008–31.12.2013, prezența „Acordului” de participare.

Criteriile de excludere din lotul de studiu I: vârsta mai mică de 18 ani, caz nou de alte forme clinico-radiologice de tuberculoză pulmonară, cu alte tipuri de infiltrate pulmonare apreciate radiologic, alte categorii de pacienți, decât caz nou (recidive, după abandon, după eșec), a început tratamentul antituberculos în afara perioadei menționate, lipsa „Acordului” de participare.

Criteriile de includere în lotul de studiu II: vârsta mai mare de 18 ani, caz nou de tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată (cu afectarea 1 sau 2 segmente), înregistrat în perioada 1.01.2008–31.12.2013, prezența „Acordului” de participare.

Criteriile de excludere din lotul de studiu II: vârsta mai mică de 18 ani, caz nou de alte forme clinico-radiologice de tuberculoză pulmonară infiltrativă (decât pneumonia cazeoasă și lobita tuberculoasă) și alte tipuri de pacienți (recidive, după abandon, după eșec), a început tratamentul antituberculos în afara perioadei menționate, lipsa „Acordului” de participare.

Criteriile de includere în lotul de control 2: vârsta mai mare de 18 ani, diagnostic stabilit de specialistul ftiziopneumolog „pneumonie comunitară cu evoluție severă” înregistrat în perioada de 1.01.2008 – 31.12.2013, prezența „Acordului” de participare.

Criteriile de excludere din lotul de control 2: vârsta mai mică de 18 ani, alte patologii nespecifice respiratorii, tratați în afara perioadei menționate, lipsa „Acordului” de participare.

Criteriile de includere în lotul de control 1: vârsta mai mare de 18 ani, diagnostic stabilit de specialistul ftiziopneumolog „pneumonie comunitară trenantă” înregistrat în perioada 1.01.2008–31.12.2013, prezența „Acordului” de participare.

Criteriile de excludere din lotul de control 1: vârsta mai mică de 18 ani, alte patologii nespecifice respiratorii, tratați în afara perioadei menționate, lipsa „Acordului” de participare.

Investigațiile imunologice au fost efectuate unui lot total de 127 de bolnavi, repartizați în lotul de studiu I – 48 de bolnavi, lotul de studiu II – 21 de bolnavi, lotul de control 1 – 26 de bolnavi, și lotul de control 2 – 32 de bolnavi. Rezultatele au fost comparate cu un lot martor de 50 de persoane condiționat sănătoase. Investigațiile au fost efectuate la începutul și la finele fazei intensive a tratamentului antituberculos.

Strategia OMS pentru controlul TB este cea mai eficientă strategie disponibilă pentru controlul endemic TB din zilele noastre. Aceasta are 5 componente -cheie:

1. Implicarea Guvernelor în susținerea activităților de control al TB la nivel național și regional.
2. Depistarea cazurilor prin microscopia sputei în cadrul pacienților simptomatici care apelează la serviciile medicale.
3. Un regim de tratament chimioterapic de scurtă durată standardizat.
4. Furnizarea continuă a medicamentelor esențiale de bună calitate pentru TB.
5. Un sistem standardizat de înregistrare și raportare bazat pe analiza de cohortă trimestrială care permite analizarea rezultatelor tratamentului pentru fiecare pacient și a programului de control al TB în general.

Examinarea persoanelor suspecte la tuberculoză: pacienți cu simptome clinice caracteristice pentru TB → Microscopia sputei, rezultatul negativ, microscopia repetată pozitivă → Metoda culturală LJ + sensibilitatea. Microscopia repetată negativă, Rn = Norma → Altă patologie. Microscopia pozitivă → Metoda culturală LJ + sensibilitatea. Diagnosticul rapid al TB la persoanele cu risc sporit de îmbolnăvire: Microscopia sputei pozitivă sau negativă → Xpert; BACTEC, Metoda culturală LJ + sensibilitatea.

S-au operat cu următoarele definiții de caz de tuberculoză, conform recomandărilor OMS, transpuse în Protocolul Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult” și Protocolul Clinic Național - 3 „Pneumonia comunitară la adult”. Caz nou de tuberculoză pulmonară a fost apreciat pacientul care anterior nu a făcut tratament antituberculos sau care a efectuat tratament antituberculos mai puțin de o lună. Tuberculoza pulmonară infiltrativă a fost apreciată radiologic prin prezența infiltratului de tip inflamator cu caracter exsudativ-necrotic mai mare de 1 cm. Infiltratele pulmonare au fost diferențiate în funcție de localizare și extensie topografică. Infiltratele limitate au fost apreciate prin localizarea lor într-un segment pulmonar sau două. Literatura de specialitate le diferențiază în următoarele tipuri de infiltrate: bronholobular, infiltrat rotund (Assman) și infiltrat ovalar (Redeker). Infiltrate extinse au fost apreciate entitățile nosologice ale tuberculozei pulmonare infiltrative: lobita (Bernard) și pneumonia cazeoasă. Lobita a fost apreciată radiologic ca fiind infiltratul extins pe un întreg lob pulmonar, având o intensitate medie, neomogenă. Pneumonia cazeoasă a fost apreciată radiologic ca prezența multiplelor opacități infiltrative localizate la nivelul unui plămân sau bilateral, cu sectoare de distrucție în „fagure de miere”. Pneumonia comunitară a fost definită ca pneumonie contractată înafara spitalului. Pneumonia trenantă este pneumonia în care nu survine resorbția radiologică a infiltratului inflamator în patru săptămâni (după cel puțin 10 zile de antibioterapie), pe fundal de ameliorare a tabloului clinic sau a persistenței unor semne clinice și biologice. Pneumonia severă este o formă a pneumoniei comunitare cu agravare a stării pacientului după cel puțin 48 -72 de ore de antibioterapie, iar radiologic – progresarea infiltrației.

Caracteristica loturilor de studiu

Lotul bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă, denumit lotul de studiu I, format din 129 de bolnavi de TB pulmonară, a fost reprezentat majoritar de bărbați – 97 ($75,19 \pm 3,80\%$), cu un raport bărbați/femei apreciat prin 3,03/1, atingând o mare diferență statistică ($p < 0,001$). Lotul bolnavilor cu tuberculoză limitată denumit lotul de studiu II, a demonstrat un raport identic în privința distribuției după sex cu predominarea asemănătoare a bărbaților – 96 ($76,8 \pm 3,755\%$) și raportul bărbați/femei apreciat prin 3,31/1, atingând aceeași diferență statistică. Apreciind comparativ loturile, am demonstrat un raport identic în privința distribuției bolnavilor pe sex. Astfel, ponderea bolnavilor bărbați din lotul de studiu I a fost similară cu cea din lotul de studiu II – 97 ($75,194 \pm 3,803\%$), în mod asemănător, și ponderea femeilor a demonstrat o repartitie similară între loturi – 32 ($24,80 \pm 3,80\%$), comparativ cu 29 ($23,20 \pm 3,77\%$) în lotul de studiu II. Deci, conform distribuției în categoriile de tip sex am demonstrat o similitudine a loturilor, fapt ce asigură comparabilitatea lor (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Distribuția cazurilor de tuberculoză pulmonară în funcție de sexul bolnavilor (abs.,%)

Sex	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
Bărbați	97	75,194 $\pm$ 3,803	96	76,800 $\pm$ 3,775	>0,05
Femei	32	24,80 $\pm$ 3,80	29	23,20 $\pm$ 3,77	>0,05

Distribuind pacienții bărbați pe grupe de vârstă, după criteriile recomandate de OMS, am stabilit predominarea în lotul de studiu I a bolnavilor din grupa de vârstă de 35–44 de ani, 51 ($25,37\%$), care a reprezentat o treime din volumul acestui lot, urmat în proporții în ordine descrescândă de următoarele grupe de vârstă: 25–34 de ani, 47 ($23,38\%$) apoi de grupa de vârstă 45–54 de ani, 44 ($21,89\%$), și de grupa de vârstă 18–24 de ani, 32 ($15,92\%$) de bolnavi. Vârsta pacienților lotului de studiu I a variat de la 18 până la 68 de ani, vârsta medie fiind $35,1 \pm 2,4$ ani.

Tabelul 2.2. Distribuția cazurilor de tuberculoză pe grupe de vârstă la bărbați (abs.,%)

Grupa	Lotul de studiu I (n = 97)		Lotul de studiu II (n = 96)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
18 - 24	10	10,30 $\pm$ 3,08	13	13,54 $\pm$ 3,49	>0,05
25 - 34	28	28,86 $\pm$ 4,06	20	20,83 $\pm$ 4,14	>0,05
35 - 44	21	21,64 $\pm$ 4,18	19	19,79 $\pm$ 4,06	>0,05
45 - 54	23	23,71 $\pm$ 4,31	24	25,00 $\pm$ 4,41	>0,05
55 - 64	13	13,40 $\pm$ 3,45	14	14,58 $\pm$ 3,60	>0,05
>65	2	2,06 $\pm$ 1,44	6	6,25 $\pm$ 2,47	>0,05

În lotul de studiu II am obținut un raport practic identic la repartitia pacienților în grupe de vârstă: 35 - 44 de ani–22 ($22,87\%$), urmat de grupa de vârstă 25 - 34 de ani–22 ($20,95\%$) și grupa

de vârstă 45 - 54 de ani-22 (20,89%), apoi de grupa de vârstă 18 – 24 de ani-14 (14,28%) bolnavi. Vârsta pacienților din lotul de studiu II a variat de la 18 până la 70 de ani, în medie constituind $37,4 \pm 3,8$ ani (Tabelul 2.2). Și la distribuirea pacienților în grupele de vârstă și sex feminin s-a demonstrat similitudinea loturilor ceea ce a asigurat comparabilitatea rezultatelor. Distribuind pacientele pe grupe de vârstă, după criteriile recomandate de OMS, am stabilit predominarea în lotul de studiu I a bolnavelor din grupa de vârstă 25 - 34 de ani ($28,12 \pm 7,94\%$), care a reprezentat o treime din volumul acestui lot, urmat în proporții descrescânde de celelalte grupe de vârstă (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Distribuția femeilor pe grupe de vârstă (abs.,%)

Grupa	Lotul de studiu I (n = 32)		Lotul de studiu II (n = 29)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES(%)	
18 - 24	5	15,62 $\pm$ 6,41	8	27,58 $\pm$ 8,30	>0,05
25 - 34	9	28,12 $\pm$ 7,94	7	24,13 $\pm$ 7,94	>0,05
35 - 44	6	18,75 $\pm$ 6,90	2	6,89 $\pm$ 4,70	>0,05
45 - 54	5	15,62 $\pm$ 6,41	6	20,69 $\pm$ 7,52	>0,05
55 - 64	7	21,87 $\pm$ 7,30	5	17,24 $\pm$ 7,01	>0,05
>65	0	0	1	3,44 $\pm$ 3,38	>0,05

În lotul de studiu II au predominat pacientele de 18-24 de ani – 8 (27,58 $\pm$ 8,30%), urmat în ordine descrescândă de următoarele grupe de bolnave: 25 – 34 de ani-7.(24,13 $\pm$ 7,94%), 35 - 44 de ani – 2 (6,89 $\pm$ 4,70%), 45-54 de ani – 6 (20,69 $\pm$ 7,52%), 55-64 de ani – 5 (17,24 $\pm$ 7,01%), mai mult de 65 de ani – 1 (3,44 $\pm$ 3,38%) bolnavă. Deși s-a constatat predominarea unor anumite grupe de vârstă, totuși pragul de semnificație statistică nu a fost atins, ceea ce a demonstrat că loturile pot fi suprapuse și evaluate. Aceeași distribuție a fost urmărită și în cadrul loturilor de control, în care au fost incluși pacienții cu patologii infiltrative parenchimatoase nespecifice. Lotul bolnavilor de pneumonie comunitară cu evoluție trenantă denumit lotul de control 1, format din 55 de bolnavi de TB pulmonară, a fost reprezentat majoritar de bărbați – 33 (60,00 $\pm$ 6,06%), cu un raport bărbați/femei apreciat prin 1,51/1, apreciat printr-o diferență statistică cu $p < 0,01$ (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. Distribuția cazurilor de pneumonie în funcție de sexul bolnavilor (abs.,%)

Sex	Lotul de control 1 (n= 55)		Lotul de control 2 (n=65)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES(%)	
Bărbați	33	60,00 $\pm$ 6,60	41	63,07 $\pm$ 5,98	>0,05
Femei	22	40,00 $\pm$ 6,60	24	36,92 $\pm$ 5,98	>0,05

Lotul bolnavilor de pneumonie comunitară cu evoluție severă denumit lotul de control 2, format din 65 de bolnavi, a fost reprezentat majoritar de bărbați – 41 (63,07 $\pm$ 5,99%), cu un raport bărbați/femei apreciat prin 1,70/1, apreciat printr-o diferență statistică cu $p < 0,01$.

Comparând grupele de tip sex a bolnavilor între loturi, am constatat că ponderea bărbaților și femeilor în aceste loturi este similară, respectiv, 33(60,00±6,60%) de bărbați în lotul de control 1 și 41 (63,07±5,98%) de bărbați în lotul de control 2, și a femeilor – 22 (40,00±6,60%) în lotul de control 1 și 24 (36,92±5,98%) în lotul de control 2. Aceste rezultate ne asigură comparabilitatea loturilor. Distribuind pacienții bărbați pe grupe de vârstă, după criteriile recomandate de OMS, am stabilit predominarea în lotul de control 1 a bolnavilor din grupa de vârstă de peste 65 de ani, 10 (30,30±8,00%), care a reprezentat o treime din volumul acestui lot, urmat în proporții în ordine descrescândă de următoarele grupe de vârstă (Tabelul 2.5).

Tabelul 2.5. Distribuția cazurilor de tuberculoză pe grupe de vârstă la bărbați (abs.,%)

Grupa	Lotul de control 1 (n = 33)		Lotul de control 2 (n = 41)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
18 - 24	0	0,000	2	4,87±3,36	>0,05
25 - 34	2	6,06±4,15	4	9,75±4,63	>0,05
35 - 44	5	15,15±6,24	4	9,75±4,63	>0,05
45 - 54	7	21,21±7,11	17	41,46±7,69	>0,05
55 - 64	9	27,27±7,75	8	19,51±6,18	>0,05
>65	10	30,30±8,00	6	14,63±5,52	>0,05

În lotul de control 2 au predominat bolnavii din grupa de vârstă 45-54 de ani – 17 (41,46±7,69%), urmat în proporții în ordine descrescândă de următoarele grupe de vârstă. Deși s-a apreciat tendința spre o pondere crescută a bărbaților din lotul bolnavilor cu pneumonie severă, compararea statistică a demonstrat că nu atinge pragul de semnificație statistică. Deci, această distribuție ne asigură comparabilitatea loturilor. Astfel, am demonstrat predominarea nesemnificativă a bărbaților, 33 (60,00±6,60%), în lotul de control 1 față de 41 (63,07±5,98%) în lotul de control 2.

Tabelul 2.6. Distribuția femeilor pe grupe de vârstă (abs.,%)

Grupa	Lotul de control 1 (n = 22)		Lotul de control 2 (n = 24)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
18 - 24	3	13,63±7,31	3	12,50±6,75	>0,05
25 - 34	3	13,63±7,31	3	12,50±6,75	>0,05
35 - 44	3	13,63±7,31	6	25,00±8,83	>0,05
45 - 54	6	27,27±9,49	7	29,16±9,27	>0,05
55 - 64	7	31,81±9,93	5	20,83±8,29	>0,05
>65	0	0,000	0	0,000	>0,05

Distribuind pacientele în grupe de vârstă, recomandate de OMS, am constatat că în ambele loturi au predominat femeile din grupa de vârstă 45-54 de ani, fiind apreciate ca o treime din cazurile cercetate, respectiv în lotul de control 1, 6 (27,27±9,49%) față de 7 (29,16±9,27 %) în lotul de control 2. Apreciind continuitatea repartiției în grupele de vârstă, am apreciat că în lotul de control 1 următoarea grupă a fost reprezentată de vârsta 18-24 de ani, 3 (13,63±7,31%) față de

3 ($12,50 \pm 6,75\%$) în lotul de control 2, 25-34 de ani, 3 ($13,63 \pm 7,31\%$) în lotul de control 1 față de 3 ($12,50 \pm 6,75\%$) în lotul de control 2, 35-44 de ani, 3 ($13,63 \pm 7,31\%$) în lotul de control 1 față de 6 ($25,00 \pm 8,83\%$) în lotul de control 2, 55-64 de ani, 7 ($31,81 \pm 9,93\%$) în lotul de control 1 față de 5 ($20,83 \pm 8,29\%$) în lotul de control 2, după 65 de ani nu s-a înregistrat (Tabelul 2.6).

Deși a fost apreciată o anumită tendință spre predominarea grupelor de vârstă înaintată în lotul cu pneumonie comunitară trenantă, totuși veridicitatea statistică nu a fost atinsă, ceea ce ne asigură că loturile comparate pot fi suprapuse, iar concluziile pot fi asigurate ca fiind elocvente.

Studiul comparativ al grupelor de vârstă la bărbați între lotul de studiu I și lotul de control 1 este redat în Tabelul 2.7. Deși a fost apreciată o predominare a bărbaților bolnavi incluși în grupele de vârstă tânără în lotul de studiu I, veridicitatea statistică nu a fost atinsă.

Tabelul 2.7. Distribuția cazurilor de tuberculoză pe grupe de vârstă la bărbați (abs.,%)

Grupa	Lotul de studiu I (n = 97)		Lotul de control I (n = 33)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
18 - 24	10	$10,30 \pm 3,08$	0	0,000	>0,05
25 - 34	28	$28,86 \pm 4,06$	2	$6,06 \pm 4,15$	>0,05
35 - 44	21	$21,64 \pm 4,18$	5	$15,15 \pm 6,24$	>0,05
45 - 54	23	$23,71 \pm 4,31$	7	$21,21 \pm 7,11$	>0,05
55 - 64	13	$13,40 \pm 3,45$	9	$27,27 \pm 7,75$	>0,05
>65	2	$2,06 \pm 1,44$	10	$30,30 \pm 8,00$	>0,05

Studiul comparativ al grupelor de vârstă la femei între lotul de studiu I și lotul de control 1 este redat în Tabelul 2.8. Deși a fost apreciată predominarea femeilor bolnave de vârstă tânără în lotul de studiu I, veridicitatea statistică nu a fost atinsă.

Tabelul 2.8. Distribuția femeilor pe grupe de vârstă (abs.,%)

Grupa	Lotul de studiu I (n = 32)		Lotul de control I (n = 22)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
18 - 24	5	$15,62 \pm 6,41$	3	$13,63 \pm 7,31$	>0,05
25 - 34	9	$28,12 \pm 7,94$	2	$9,09 \pm 6,12$	>0,05
35 - 44	6	$18,75 \pm 6,90$	2	$9,09 \pm 6,12$	>0,05
45 - 54	5	$15,62 \pm 6,41$	6	$27,27 \pm 9,49$	>0,05
55 - 64	7	$21,87 \pm 7,30$	7	$31,81 \pm 9,93$	>0,05
>65	0	0	0	0,000	>0,05

Studiul comparativ al grupelor de vârstă la bărbați între lotul de studiu I și lotul de control 2 este redat în Tabelul 2.9. Deși a fost apreciată predominarea bărbaților bolnavi de vârstă tânără în lotul de studiu I, veridicitatea statistică nu a fost atinsă.

Tabelul 2.9. Distribuția bărbaților pe grupe de vârstă (abs.,%)

Grupa	Lotul de studiu I (n = 97)		Lotul de control 2 (n = 41)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
18 - 24	10	10,30±3,08	2	4,87±3,36	>0,05
25 - 34	28	28,86±4,06	4	9,75±4,63	>0,05
35 - 44	21	21,64±4,18	4	9,75±4,63	>0,05
45 - 54	23	23,71±4,31	17	41,46±7,69	>0,05
55 - 64	13	13,40±3,45	8	19,51±6,18	>0,05
>65	2	2,06±1,44	6	14,63±5,52	>0,05

Studiul comparativ al femeilor repartizate în grupe de vârstă între lotul de studiu I și lotul de control 2 este redat în tabelul 2.10. Deși a fost apreciată predominarea femeilor bolnave de vârstă tânără în lotul de studiu I, veridicitatea statistică nu a fost atinsă.

Tabelul 2.10. Distribuția femeilor pe grupe de vârstă (abs.,%)

Grupa	Lotul de studiu I (n = 32)		Lotul de control 2 (n = 24)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
18 - 24	5	15,62±6,41	3	12,50±6,75	>0,05
25 - 34	9	28,12±7,94	3	12,50±6,75	>0,05
35 - 44	6	18,75±6,90	6	25,00±8,83	>0,05
45 - 54	5	15,62±6,41	7	29,16±9,27	>0,05
55 - 64	7	21,87±7,30	5	20,83±8,29	>0,05
>65	0	0	0	0	-

Studiul grupelor de vârstă în cele 4 loturi, a demonstrat omogenitatea loturilor din punctul de vedere al repartiției pe sex și vârstă, ceea ce ne permite comparabilitatea rezultatelor.

Evaluând lotul bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă după gen am constatat că au predominat bărbații - 97 (75,19 ± 3,80%), cu un raport bărbați/femei apreciat prin 3,03/1, atingând o mare diferență statistică ($p < 0,001$). În lotul bolnavilor cu tuberculoză limitată au predominat similar bărbații - 96 (76,8 ± 3,755%) și raportul bărbați/femei a fost apreciat prin 3,31/1. În toate loturile bolnavilor de tuberculoză au prevalat bolnavii de vârstă tânără (25-54 ani).

Metode de investigare

Toți pacienții loturilor de studiu I și de studiu II au fost examinați după un plan unic pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză pulmonară conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult”. Iar loturile de control au fost investigate conform Protocolului Clinic Național -3 „Pneumonia la adult”.

Au fost evaluate rezultatele:

- informațiile generale despre cazul clinic, datele sociodemografice;
- datele anamnestice (prezența simptomelor, durata de evoluție, factorii de risc, bolile asociate, tratamentele precedente);

- rezultatele examenului clinic obiectiv;
- Rezultatele examenelor de laborator: analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, examenul sputei (examenul microscopic direct pentru metoda Ziehl-Neelsen, examenul bacteriologic prin cultură pe mediul nutritiv solid Lowenstein-Jensen, BACTEC, testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 1-a, însămânțarea specimenelor de spută pe mediile agar-sânge, Sabouraud), metodele molecular-genetice (PCR, GeneXpert), investigațiile radiologice (radiografia toracelui în două incidențe: față și profil, tomografia plană, tomografia computerizată),

Au fost utilizate următoarele teste standarde de diagnostic de laborator:

1. Analiza generală a sângelui (metoda unificată) în dinamica maladiei
2. Analiza generală a urinei.
3. Bilirubina totală și fracțiile ei – după metoda Iendrassic-Grof (norma 19,2-2,4-16,8 $\mu\text{mol/l}$).
4. Activitatea ALT – prin metoda Reitman-Frankel (norma 0,1-0,68 mmol/hxl).
5. Activitatea AST –prin metoda cinetică (norma – până la 40 UI/l).
6. Proba cu timol – prin metoda unificată de sedimentare (norma 0,3-4,0 U).
7. Ureea serică – prin metoda spectrofotometrică (norma 2,5-7,5 mmol/l).
8. Creatinina serică – prin metoda spectrofotometrică (norma 53-115 $\mu\text{mol/l}$).
9. Glucoza – prin metoda enzimatică glucozoxidază (norma 3,3-5,5 mmol/l).

Toate rezultatele obținute la investigarea cazurilor au fost incluse în fișa individuală de studiu, care a constatat din următoarele compartimente:

- Compartimentul sociodemografic: date generale de identitate, vârstă, gen, mediul de reședință, nivelul de școlarizare, statut civil, condițiile de viață, antrenarea în câmpul muncii, statutul și nivelul economic, deprinderile nocive.
- Compartimentul epidemiologic: contactul tuberculos, apartenența la un grup cu risc epidemiologic major, numărul contactilor, prezența copiilor în focarul epidemic.
- Compartimentul clinic: motivele internării, anamneza, debutul bolii, manifestările clinice, datele examenului obiectiv, diagnosticul clinic, patologiiile asociate, tratamentul etiologic, simptomatic și patogenetic, rezultatul tratamentului.
- Compartimentul paraclinic: datele examenelor de laborator, imagistice și instrumentale.

2.2. Tehnici și indicatori de cercetare

Reacția de transformare blastică a limfocitelor

Reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA), cu utilizarea antigenilor tuberculinei, stafilococului, streptococului, pneumococului, incluzând recoltarea și

cultivarea celulelor. Citirea rezultatelor a permis de a caracteriza activitatea funcțională și specifică a limfocitelor T [88].

Determinarea conținutului de limfocite și subpopulații de limfocite

Nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) s-au determinat cu ajutorul metodei FlowCytometrie (Partec PAS I).

Recoltarea celulelor. Într-o eprubetă sterilă cu K 3 EDTA se colectează sânge din vena cubitală.

1. Se transferă 100μl desînge cuanticoagulant(EDTA) într-un tub de polistiren cu dimensiunile 12 mm x75 mm.

2. Se adaugă 20 μl de MultiMix (Anti-Human CD8/FTC, Anti-Human CD4/RPE, Anti-Human CD3/APC, Anti-Human CD16/FTC, Anti-Human CD19/RPE) și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. 20 μl este volumul optim, stabilit în laborator individual.

3. Se incubează la întuneric la 4 °C timp de 30 min. sau la temperatura camerei (20–25 °C) timp de 15-30 min.

4. Se adaugă 100 μl Uti-Lyse (reagent A) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 10 min. la temperatura camerei, la întuneric.

5. Se adaugă 2,5 ml Uti-Lyse (reagent B) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 30 min. la temperatura camerei, la întuneric.

6. Analizăm la citometru în flux sau depozităm la 2-8 °C la întuneric până la analiză. Probele pot fi citite timp de 24 de ore după liză.

7. Condițiile optime pot varia în funcție de modelul și metoda de preparare, fiind stabilite de către fiecare laborator individual. Se recomandă să se includă probe de control (pozitiv și negativ).

Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor

Pentru determinarea celulelor fagocitate s-au utilizat indicele fagocitar și numărul fagocitar [113]. Pentru analiză s-au preluat într-o eprubetă 1,0 ml de sânge din vena cubitală, la care s-a adăugat 0,1 ml citrat de sodiu de 3,8%. Pentru aprecierea activității fagocitare, la 200 μl sânge integral s-au adăugat câte 80 μl proteină stafilococică A în diluție 1:200. Eprubetele s-au incubat în termostat la 37 °C pentru 15 min. După expirarea timpului de incubare s-au preparat frotiurile, s-au uscat și s-au fixat în alcool metilic timp de 5–7 min, după care s-au colorat după metoda Romanovski-Giemsa. Frotiurile s-au examinat la microscopul cu emersie ob.x100, oc.x10. S-au numărat 100 de celule, ținându-se cont de numărul de celule care au fagocitat particulele proteice și media numărului de particule digerate de un fagocit.

Determinarea activității funcționale a neutrofilelor în testul NBT

Pentru aprecierea activității funcționale a neutrofilelor (AFN), în testul cu nitro-blue-tetrazoliu (NBT) s-a utilizat metoda propusă și modificată de B.H. Park [170, 43].

Determinarea nivelului de IgE totale. IgE totale se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivile firmei UBI, conform instrucțiunilor anexate. Valorile normative medii pentru maturi, conform firmei producătoare, constituie 14 IU/ml.

Determinarea IgG, IgA, IgM în ser. Nivelul IgG, IgA, IgM în ser s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei ООО „Бектор-БЕКТ” (Rusia).

Determinarea conținutului factorilor C3 și C4 ai complementului. Conținutul factorilor C3 și C4 ai complementului s-a determinat (metoda nefelometrică) prin intermediul Immunochemistry Systems ICS Analyzer II al firmei Beckman (USA), utilizând seturile aceleiași firme conform procedurii recomandată de instrucțiune.

Determinarea nivelurilor de anticorpi antituberculoși prin analiza imunofermentativă în fază solidă, folosind reactivii ICȘ Epidemiologie și Microbiologie „L.Paster” din Sankt-Petersburg, conform instrucțiunilor de uzanță.

Determinarea conținutului de complexe imune circulante

Esența metodei constă în faptul că suplimentar se centrifughează pe o durată scurtă serul sangvin, iar determinarea creșterii turbidității specimenului în prezența PEG cu concentrația finală 2,5% în prezența CIC cu masă moleculară mare, 4,2% pentru CIC cu masă moleculară medie și 8% pentru CIC cu masă moleculară mică se efectuează cu ajutorul readerului tip microplășetă ELx808 (Ultra Microplate Reader) la lungimea de undă 450 nm, iar durata de incubare se reduce până la 15 minute.

Utilizarea acestei metode permite reducerea volumului specimenelor investigate până la 0,5 minute și reducerea timpului de incubare până la 15 minute. Metoda propusă este aplicabilă pentru investigații clinice masive cu scopul de a determina persoanele cu intoxicație endogenă, dar și de a determina evoluția expresivității intoxicației endogene pe perioada bolii și în urma tratamentului aplicat.

Procedura se realizează astfel:

Pregătirea tamponului boric (TB) 0,1M pH 8,4: pentru 250 ml se folosește acid boric 0,8525g și Na tetraboric 1,07g. Componentele se cântăresc, se adaugă în retorta chimică, se dizolvă în apă distilată și apoi se aduc la marcarea fixă.

Preparăm concentrațiile necesare ale PEG 2,5%, 4,2% și 8,0%. Deoarece soluția PEG pe tamponul borat nu este stabilă, aceasta se pregătește „ex tempore”. A fost calculat că pentru o

investigație cu concentrația 2,5% PEG este necesar de a dizolva 5 mg la 200 μ l tampon boric, pentru o investigație cu concentrația 4,5% PEG este necesar de a dizolva 8,33 mg la 200 μ l tampon boric, pentru o investigație cu concentrația 8% PEG este necesar de a dizolva 16 mg la 200 μ l tampon boric. Pentru determinarea finală a soluțiilor necesare înmulțim volumele estimate la numărul de investigații.

Serurile bolnavilor le dizolvăm în planșete cu fund rotund, calculând 100 μ l tampon boric și 50 μ l ser investigat, obținem diluția de 3 ori a serului dizolvat (SD3).

Reacția o vom efectua în planșete plate conform schemei (Tabelul 2.11). În prima coloană se plasează speci-menele control, în coloana a doua – speci-menele de studiu cu 2,5%, în coloana a treia – speci-menele de studio cu 4,2%, în coloana a patra – speci-menele de studiu cu 8,0%.

Tabelul 2.11 Schema soluției ingredientelor necesare în planșete cu fund plat

	1 (C)	2 (2,5%)	3 (4,2%)	4 (8,0%)	5 etc.
A	200 μ lTB 25 μ lSD3	200 μ l PEG 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	
B	200 μ lTB 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	
C	200 μ lTB 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	200 μ lPEG 25 μ lSD3	

Incubăm 15 minute la temperatura camerei.

Citirea rezultatelor. Pe reader citim indicatorii din fiecare godeu, notificându-si în unități convenționale de densitate optică (UDO), și determinăm concentrația CIC conform formulei:

Concentrația CIC = UDO (godeu de studiu) – UDO (godeu de control) x 1000 (Tabelul 2.12).

Tabelul 2.12. Schema distribuției rezultatelor investigației concentrației CIC

	1 (κ)	2 (2,5%)	3 (4,2%)	4 (8,0%)	5 etc.
A	0,060	0,070	0,100	0,300	
B	0,050	0,055	0,090	0,120	
C	0,040	0,090	0,140	0,560	

Exemplu de calcul al concentrației CIC la bolnavul A

CIC 2,5% = 0,070 – 0,06 x 1000 = 10 UC (unități convenționale)

CIC4,2% = 0,100 – 0,06 x 1000 = 40 UC (unități convenționale)

CIC8,0% = 0,300 – 0,06 x 1000 = 240 UC (unități convenționale)

Determinarea activității hemolitice a complementului (CH₅₀). Activitatea hemolitică a complementului (CH₅₀) s-a determinat după metoda elaborată de L.S. Reznicova și colab. (1967).

Reacția Paull-Bunnell.

Reacția Paull-Bunnell a fost efectuată conform procedurii propus de S. Ghinda (1984), cu ajutorul microtitratorului de sistem Takatsy.

Pe sistemul de titrare s-au turnat în rânduri cu câte 6 godeuri fiecare (un rând pentru serul cercetat) câte 0,05 ml soluție fiziologică (pH=7,2). Din cantitatea totală de ser inactivat în decurs de 30 min. la 56°C s-au preluat câte 0,05 ml și s-au preparat diluții de la 1:2 până la 1:64. La fiecare diluție s-au adăugat câte 0,025 ml suspensie de eritrocite de berbec de 1,2%. Placa s-a lăsat pe o oră în termostat la 37°C, apoi s-a trecut pentru încă o oră în frigider. Drept titru final s-a considerat diluția, în care încă s-a mai determinat aglutinarea.

Indicele leucocitar al reactivității imune (ILI) s-a determinat după formula propusă de S.Ghinda [41]:

$$ILI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + NT + NN + NS + E}, (1)$$

unde: MIE – mielocite; CP – celule plasmaticice; NT – neutrofile tinere; NN – neutrofile ne segmentate; NS – neutrofile segmentate; L – limfocite; M – monocite; E – eozinofile; B – bazofile.

La persoanele sănătoase ILI=0,46 cu intervalul valoric 0,35-0,58 ($\pm 1S$). Indicele leucocitar al imunoreactivității exprimă o reactivitate scăzută, care este confirmată și de reducerea altor indici ai reactivității imune.

Indicele leucocitar de alergizare (ILA). În organismul alergizat se modifică formula leucocitară a sângelui, în baza căreia poate fi apreciată predispoziția alergică a bolnavului prin determinarea devierilor constatate, conform formulei:

$$ILA = \frac{MIE+CP+NT+NN+NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, (2)$$

unde: MIE – mielocite; CP – celule plasmaticice; NT – neutrofile tinere; NN – neutrofile nesegmentate; NS – neutrofile segmentate; L – limfocite; M – monocite; E – eozinofile; B – bazofile. Indicele leucocitar de alergizare mai mic de 0,5 indică prezența semnelor alergice. La persoanele sănătoase indicele leucocitar de alergizare este 0,96, cu intervalul valoric 0,55- 1,39 ($\pm 1S$).

Indicele de adaptare a organismului. În baza raportului limfocite/neutrofile segmentate (L/S), Литвак А. a propus evidențierea tipurilor de reacții de adaptare a organismului [103]. Totuși, pentru caracterizarea reacțiilor de adaptare sunt necesare toate tipurile de neutrofile, precum neutrofilele segmentate, neutrofilele tinere, mielocitele, fapt confirmat prin leucograma a trei bolnavi cu același număr de limfocite și cu un conținut divers de neutrofile (Tabelul 2.13).

Tabelul 2.13. Caracteristica determinării reacțiilor de adaptare prin diverse metode

Nr	Neutrofile segmentate	Neutrofile neselementate	Neutrofile tinere	Limfocite	L/S după Litvac	Procedul propus
1	65	2	0	20	0,31	0,29
2	60	5	2	20	0,33	0,26
3	50	9	8	20	0,40	0,22

Astfel, reieșind din datele tabelului menționat, procedeul propus de S. Ghinda [42] de determinare a stării reacției de adaptare, este mai obiectiv și constă în determinarea indicelui de adaptare (IA) după formula 4:

$$IA = \frac{L}{S + 2N + 3T + MIE}, (3)$$

unde: L – limfocite; S – neutrofile segmentate; N – neutrofile neselementate; T- neutrofile tinere; MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase indicele de adaptare este 0,49 cu intervalul valoric 0,36 - 0,62 (± 1S). Indicele de adaptare mai mic de 0,36 a fost considerat scăzut (semnifică reacție la un stimul puternic), ceea ce corespunde modificărilor determinate și în alte reacții imunologice. Pentru indicele de adaptare mai mic de 0,3, starea funcțională a limfocitelor după rezultatele testului RBTL cu PHA s-a caracterizat ca supresivă, fiind $53,7 \pm 3,72\%$, cu norma $79,9 \pm 1,16\%$, numărul de limfocite T s-a redus până la $51,9 \pm 1,89 \%$, cu norma $70,1 \pm 0,59\%$. La aceeași valoare a indicelui de adaptare, conținutul complementului, de asemenea, s-a redus și a constituit $46,2 \pm 3,69$ CH50, cu norma de $58,9 \pm 1,56$ CH50. Astfel, indicele de adaptare este strâns corelat cu indicii reactivității imunologice. Prin urmare, valoarea indicelui de adaptare poate fi utilizată pentru aprecierea orientativă a reacției de adaptare a organismului.

Indicele Leucocitar de Intoxicație Я.Я. Кальф-Калиф (ILI_K) [95] a fost calculat după formula:

$$ILI_K = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, (4)$$

Unde: MIE – mielocite; T – neutrofile tinere; N – neutrofile neselementate; S - neutrofile segmentate; CP – celule plasmatic; L – limfocite; M – monocite; E- eozinofile; B - bazofile.

Valorile normale $0,62 \pm 0,083$.

Indicele Leucocitar de Intoxicație В.К. Островский (ILI_o) [112] conform formulei:

$$ILI_o = \frac{f.p.lazm. + f.tin. + neseg. + segm.}{limf. + mon. + eoz. + bazofile}; (5)$$

Valorile normale a acestui indice sunt egale cu $1,6 \pm 0,3$.

Pentru detalizarea dereglărilor acestui indice s-a introdus gradarea: dereglări ușoare - în limitele 2,0 - 2,9; dereglări pronunțate - >3,0.

Indicele Hematologic de Intoxicație după B. Васильев (IHI_v) [87]:

$$IHI_v = ILI_k \cdot K_1 \cdot K_{vsh}; (6)$$

Unde ILI_k - indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif; K_1 – coeficient la cantitatea leucocitelor; K_{vsh} – coeficient la VSH;

Valorile normale = $0,61 \pm 0,3$.

2.3. Analiza matematico-statistică

Rezultatele obținute în urma cercetării au fost introduse în fișele individuale de studiu pentru a determina criteriile de apreciere a fenomenului studiat. Analiza datelor a fost efectuată cu utilizarea programelor Statistica 10.0 (Statsoft Inc) și componenta Excel a Microsoft Office. Pentru efectuarea prelucrării statistice a fost elaborat un set de operații prin intermediul procedeeor și metodelor de lucru specifice:

1. Sistematizarea datelor colectate prin metode de centralizare și grupare statistică, după diferiți indicatori și parametri, obținându-se datele primare și seriile de date statistice.
2. Calculul indicatorilor derivați în funcție de formă și de repartizare cu omiterea valorilor de excepție (indicatorii extensivi și intensivi, indicatorii dispersiei și variației, coeficientul t-Student).
3. Aprecierea influenței factorilor de risc și de protecție asupra riscului evoluției severe a patologiilor respiratorii.
4. Estimarea parametrilor prin măsurarea erorilor, criteriului „t” și gradului de veridicitate „p”.
5. Prezentarea datelor statistice prin procedee de tabel și grafice.

Pentru determinarea valorii riscului, pe care îl conferă fiecare particularitate în evoluția severă a tuberculozei, a fost calculat riscul relativ (Relativ Risk Ratio) în baza tabelului de contingență 2x2 (Tabelul 2.14).

Tabelul 2.14. Tabelul de contingență 2X2

Factor de risc	Lotul de studiu	Lotul de control	Total
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
<i>Total</i>	a+c	b+d	a+b+c+d

a– numărul bolnavilor, care au evoluat cu tuberculoză severă, dintre cei expuși la factorul de risc;

b – numărul bolnavilor, care au evoluat favorabil, dintre cei expuși la factorul de risc;

c - numărul bolnavilor, care au evoluat cu tuberculoză severă, dintre cei neexpuși la factorul de risc;

d – număr bolnavilor, care au evoluat favorabil, dintr cei neexpuși la factorul de risc;

a+b – totalul bolnavilor expuși la factorul de risc;

c+d – totalul bolnavilor neexpuși la factorul de risc;

a+c – totalul bolnavilor, care au evoluat sever;

b+d – totalul bolnavilor, care au evoluat favorabil.

Riscul relativ (Relative Risk Ratio) s-a calculat conform: $RR = a / a+b: b / c+d$ (Tabelul 2.15).

Tabelul 2.15. Semnificația riscului

Intervalul valoric al raportului probabilităților	Gradul riscului
0,0-0,3	Factor de protecție puternic
0,4-0,5	Factor de protecție moderat
0,6-0,9	Factor de protecție mic
1,0-1,1	Factor indiferent
1,2-1,6	Risc redus
1,7-2,5	Risc moderat
>2,5	Risc mare

Aceeași metodă de calcul a fost utilizată pentru indentificarea particularităților de diferențiere a bolnavilor de tuberculoză cu evoluție severă de bolnavii de pneumonii comunitare. Pentru determinarea puterii de asociere a factorului de risc cu evoluția severă a tuberculozei, respectiv a particularității de diferențiere a etiologiei specifice de cea nespecifică a fost utilizat Tabelul 2.13, preluat din recomandările metodologiei generale a cercetării biostatistice [70].

A fost elaborat Brevet de invenție pentru determinarea criteriilor de intoxicație endogenă, s-au studiat loturile de copii și adulți. Metoda determinării intoxicației endogene a fost utilizată identic pentru copii și adulți. În rezultatul realizării studiului am elaborat criterii de diagnosticarea a tuberculozei pulmonare (Anexa1) și tactica de depistare și diagnosticare a tuberculozei pulmonare (Anexa 2), care au intrat în Protocolul clinic național (Tuberculoza la adulți) și analiza materialului propriu am inclus în teză.

Metodele clinice și tehnicile de laborator au fost realizate în cadrul secțiilor specializate ale IMSP IFP „Chiril Draganiuc”. Calculele indicatorilor au fost descrise detaliat, cu indicarea valorilor normale de referință.

2.4 . Concluzii la capitolul 2

1. A fost analizat un număr total de pacienți, incluzând 374 de bolnavi internați, investigați și tratați în IMSP IFP „Chiril Draganiuc” în perioada 1.1.2010 - 1.1.2014.
2. Criteriile de includere și excludere din loturile au stabilit comparabilitatea grupelor, grație căreia au fost obținute rezultate concludive.
3. Metodele și tehnicile de investigare au fost alese corespunzător obiectivelor trasate.

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 tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și de 125 de bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată. Conform distribuției bolnavilor în funcție de sex, am constatat o predominare semnificativă a bărbaților în ambele loturi, 97 ($75,19 \pm 3,80\%$) – în lotul de studiu I și 96 – ($76,80 \pm 3,77\%$) în lotul de studiu II ($p < 0,001$). Distribuția cazurilor de tuberculoză, în funcție de sexul pacienților, a fost practic similară în loturile studiate.

După locul de trai, am remarcat o repartitie similară a bolnavilor originari din mediul rural și a bolnavilor originari din mediul urban în ambele loturi. Respectiv, din mediul rural au provenit 77 ($59,69 \pm 4,31\%$) de cazuri în lotul de studiu I și 70 ($56,00 \pm 4,44\%$) de cazuri în lotul de studiu II, iar din mediul urban au provenit 52 ($40,31 \pm 4,31\%$) de cazuri în lotul de studiu I și 55 ($44,00 \pm 4,44\%$) de cazuri în lotul de studiu II ($p > 0,05$); datele sunt prezentate în Figura 3.1.

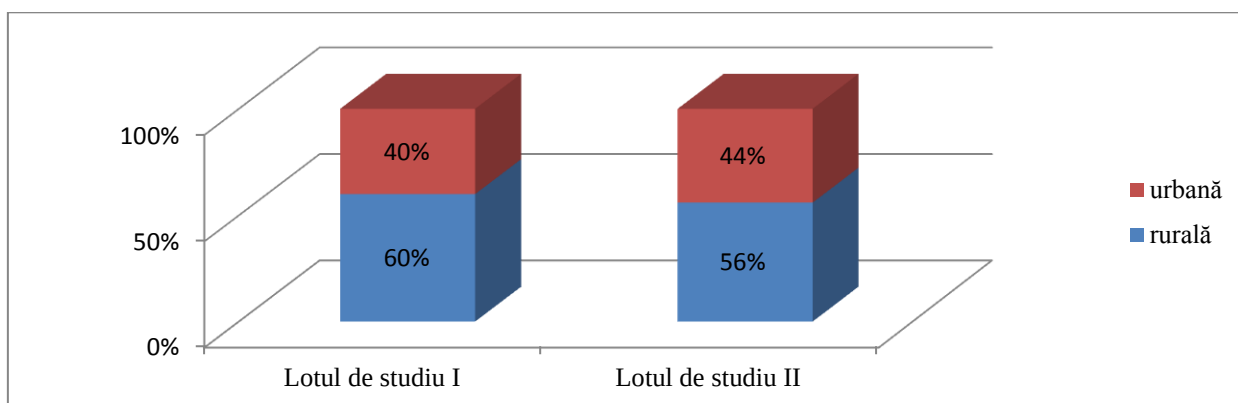


Figura 3.1. Distribuția cazurilor de tuberculoză pulmonară după mediul de reședință (%).

Este necesar de a menționa faptul că de tuberculoză se îmbolnăvesc în special păturile social vulnerabile. Astfel, numărul persoanelor neangajate în câmpul de muncă a fost majoritar în ambele loturi, dar la prelucrarea statistică comparativă am constatat că neangajații au predominat semnificativ ($p < 0,05$) în lotul de studiu I cu 109 ($84,49 \pm 3,18\%$) cazuri, comparativ cu 116 ($92,80 \pm 2,31\%$) cazuri în lotul de studiu II. Această constatare denotă inaccesibilitatea serviciilor de asistență medicală din cauza lipsei poliței de asigurare obligatorie a persoanelor neangajate; datele sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Statutul economic al bolnavilor de tuberculoză pulmonară (abs.,%)

Statutul economic	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Angajați	20	15,50±3,18	9	7,20±2,31	>0,05
Neangajați	109	84.49±3,18	116	92,80±2,31	>0,05

Stabilirea ocupației de bază permite identificarea păturii sociale. Printre bolnavii incluși în cercetare am constatat că fiecare al doilea din ambele loturi presta munci necalificate. Analizând statistic, am remarcat că numărul persoanelor care au prestat munci necalificate a predominat în lotul de studiu II în 68 (54,40±4,44%) de cazuri, iar persoanele care au prestat munci calificate au predominat în lotul de studiu I în 34 (26,35±3,87%) de cazuri, atingând același prag al semnificației statistice ($p<0,05$). Este necesar de a menționa că 14 (12,12±2,91%) cazuri din lotul de studiu II, comparativ cu 1 (0,77±0,77%) caz din lotul de studiu I ($p<0,001$), s-au înregistrat ca șomeri la oficiul forței de muncă, fapt ce le-a permis accesul la serviciile de asistență socială; datele sunt prezentate în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Repartiția cazurilor conform ocupației de bază (abs.,%)

Statutul social	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Agricultor	23	17,82±3,37	11	8,80±2,53	>0,05
Funcționar	4	3,10±1,52	3	2,40±1,36	>0,05
Muncitor calificat	34	26,35±3,87	9	7,20±2,33	<0,05
Muncitor necalificat	53	41,08±4,34	68	54,40±4,44	<0,05
Pensionar	6	4,65±1,85	11	8,80±2,53	<0,05
Invalid	7	5,42±1,99	6	4,80±1,91	>0,05
Student	1	0,77±0,77	3	2,40±1,36	>0,05
Somer	1	0,77±0,77	14	12,12±2,91	<0,001

Nivelul educațional, indicator al culturii generale, a fost stabilit conform studiilor absolvite. Studiile primare includ 4 clase finisate, studiile medii incomplete – studiile gimnaziale (5-9 clase), studiile medii liceale – 10-12 ani de școală, aici fiind integrați și bolnavii cu studii medii de specialitate, și studiile superioare absolvite cu diplomă de licență. Deși majoritatea bolnavilor investigați dețin studii medii de cultură generală, aceștia au predominat semnificativ în lotul de studiu II – 58 (44,96±4,38%) de bolnavi, comparativ cu 84 (67,20±4,19%) de bolnavi din lotul de studiu I ($p<0,001$). Numărul persoanelor cu studii primare și gimnaziale a fost majoritar în lotul de studiu I, deși nu a atins pragul de semnificație statistică.

Statutul economic afectează direct nivelul de trai, fiind clasificat satisfăcător în cazul în care dispune de domiciliu stabil, sistem centralizat de energie termică și nesatisfăcător – lipsa domiciliului stabil, supraaglomerarea încăperilor de locuit, bucătărie comună pentru mai multe familii, locuință umedă, întunecoasă. 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%) 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 lor doar în lotul de studiu I în 12

(9,30±2,55%) cazuri demonstrează starea precară a fiecărui al zecelea bolnav de tuberculoză severă.

Referitor la apartenența la anumite grupe de risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, am observat 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 tuberculozei, deoarece se confruntă cu problema depistării tardive a tuberculozei, cu lipsa asigurării medicale și cu probleme financiare.

Fumatul, care este o deprindere nocivă foarte răspândită printre bolnavii de tuberculoză, a fost constatat în egală măsură la persoanele investigate din ambele loturi, în lotul de studiu I, 87 (67,44±4,12%) de bolnavi, comparativ cu 80 (67,44±4,12%) de bolnavi în lotul de studiu II ($p>0,05$). Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare au fost constatate într-o proporție aproximativ similară în ambele loturi, în lotul de studiu I, 7 (5,42±1,99%) bolnavi, comparativ cu 4 (3,20±1,57%) bolnavi în lotul de studiu II ($p>0,05$). Prezența lor în loturi denotă o situație gravă, deoarece foștii deținuți se confruntă cu bariere în reintegrarea socială, familială și de angajare în câmpul muncii, iar tuberculoza poate evolua sever din diferite motive. Utilizatorii de droguri intravenoase au fost constatați într-o proporție aproximativ similară în ambele loturi, în lotul de studiu I, 3 (2,32±1,32%) bolnavi, comparativ cu 3 (2,40±1,36%) bolnavi în lotul de studiu II ($p>0,05$). Consumatorii habituali de alcool au predominat semnificativ în lotul de studiu I, 60 (46,51± 3,54%) de cazuri, comparativ cu 18 (14,00±3,12%) cazuri în lotul de studiu II ($p<0,001$). Etilismul cronic a fost înregistrat în lotul de studiu I, 24 (18,60±3,17%) de cazuri ($p<0,001$).

Referitor la statutul matrimonial, am constatat o predominare statistic semnificativă a persoanelor căsătorite în lotul de studiu II, 90 (72,00±4,01%) de bolnavi, comparativ cu 68 (52,71±4,39%) de bolnavi în lotul de studiu I ($p<0,05$). Persoanele solitare, precum și cele celibatate și divorțate au predominat în lotul de studiu I: celibatate – 38 (29,45±4,01%) de cazuri, comparativ cu 14 (11,20±2,82%) cazuri în lotul de studiu II ($p<0,001$) și, respectiv, divorțate – 18 (13,95±3,05%) cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 5 (4,00±1,75%) cazuri în lotul de studiu II ($p<0,05$). Deci, solitudinea se manifestă ca particularitate a bolnavilor cu tuberculoză severă, evoluția nefavorabilă a bolii poate fi explicată prin absența suportului familiei în asigurarea accesului la serviciile medicale.

Sinteza rezumativă a particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă a demonstrat că sexul masculin și vârsta tânără reprezintă factori biologici predominanți. Statutul economic precar, de persoană neangajată în câmpul muncii predomină la acești bolnavi. Stabilind ocupațiile de bază

ale persoanelor investigate, am constatat că muncile necalificate sunt frecvent prestate de bolnavii cu tuberculoză severă, iar nivelul de instruire al acestor bolnavi a inclus studiile primare și medii incomplete. Statutul civil de persoană celibatară și divorțată s-a evidențiat la bolnavii aceluiași lot. Iar deprinderile nocive, precum consumul frecvent sau cronic de alcool și apartenența la grupul migranților, au predominat la bolnavii cu evoluție severă. Indicatorii enumerați contribuie la deteriorarea condițiilor de trai, constatate nesatisfăcătoare la majoritatea bolnavilor.

Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză 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, 33 (25,58±3,84%) de pacienți au provenit din focar epidemic de TB și 53 (41,08±4,33%) de pacienți au avut în anturajul lor copii. 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 și 47 (37,60±4,33%) au avut în anturajul lor copii; datele sunt prezentate în Tabelul 3.3. Un criteriu important privind severitatea focarului epidemic este prezența copiilor în anturajul bolnavului. Deci, focarele epidemice de gradul 1 (criteriu de spitalizare a bolnavului de tuberculoză) au reprezentat preponderent bolnavii lotului de studiu I, 53(41,08±4,33%) de cazuri, deși nu a atins pragul semnificației statistice. Studiul particularităților epidemiologice ale bolnavilor cu tuberculoză severă demonstrează gravitatea cazurilor și pericolul la care aceștia își expun familiile și comunitatea.

Tabelul 3.3. Caracteristica epidemiologică a bolnavilor de tuberculoză pulmonară (abs.,%)

Indici	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
FE	33	33,33±4,15	13	10,40±2,73	<0,01
Contact TB	43	33,33±4,15	26	20,80±3,63	<0,05
Copii	53	41,08±4,33	47	37,60±4,33	>0,05

Notă: FE - focar epidemiologic, Contact TB - contact tuberculos, copii - prezența copiilor în anturaj

Particularitățile epidemiologice au evidențiat gravitatea cazurilor din lotul de studiu I manifestată prin crearea focarului epidemic de gradul I, apartenența la focarul epidemic și contactul cu o sursă binecunoscută de infecție tuberculoasă.

Tabloul social-economic al bolnavilor de tuberculoză pulmonară, cu eșec terapeutic, constatat în urma studiului, cuprinde bărbați cu vârstă între 18-44 de ani, frecvent cu studii incomplete, cu statut matrimonial defavorizat, neantrenați în câmpul muncii, cu condiții de viață precare, consumatori de alcool, fumători, cu contact tuberculos prelungit, deseori aparținând grupelor social-epidemiologice extreme.

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

Componenta esențială a strategiei DOTS reprezintă depistarea cazurilor de tuberculoză prin examenul microscopic al sputei, adică depistarea pasivă a pacientului simptomatic. S-a constatat o rată înaltă de utilizare a căii pasive în ambele loturi. Astfel, medicul de familie a depistat bolnavii în proporție similară în ambele loturi, în 95 ($73,64 \pm 3,87\%$) de cazuri în lotul de studiu I și în 85 ($68,00 \pm 4,17\%$) de cazuri în lotul de studiu II ($p > 0,05$). Specialistul pneumoftiziolog a depistat mai mulți bolnavi în lotul de studiu I, 13 ($10,07 \pm 2,65\%$), comparativ cu lotul de studiu II, 6 ($4,80 \pm 1,91\%$) bolnavi, probabil datorită diagnosticului diferențial, însă fără a atinge pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$). S-a constatat o rată mică a bolnavilor depistați pe cale activă în ambele loturi, 21 ($16,27 \pm 3,25\%$) de cazuri în lotul de studiu I și 24 ($19,20 \pm 3,52\%$) de cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,05$). Această constatare denotă o activitate redusă a asistenței medicale primare în cadrul grupelor de risc, dar și inaccesibilitatea metodelor de screening pentru majoritatea populației social defavorizate. Evaluând latența depistării cazurilor investigate, am constatat că majoritatea bolnavilor din ambele loturi au fost depistați la mai mult de 4 săptămâni de la apariția primelor semne de îmbolnăvire, 110 ($85,27 \pm 3,12\%$) bolnavi în lotul de studiu I și 92 ($73,60 \pm 3,94\%$) de bolnavi în lotul de studiu II ($p < 0,05$). Totuși, în proporție mai mică, însă statistic concludent, bolnavii lotului de studiu II au fost depistați mai frecvent la stadiul precoce, 33 ($26,40 \pm 3,94\%$) de bolnavi și 19 ($14,72 \pm 3,12\%$) bolnavi în lotul de studiu I ($p < 0,05$); datele sunt prezentate în Tabelul 3.4.

Sintetizând cele relatate, putem concluziona că depistarea tardivă pe cale pasivă, prin examinarea pacientului simptomatic, este o cauză a evoluției severe a tuberculozei pulmonare și explică consecințele nefaste care survin.

Repartizarea pacienților conform motivelor adresării la medic a demonstrat că tusea cu o durată mai mare de 4 săptămâni a predominat nesemnificativ în lotul de studiu II, 77 ($61,60 \pm 4,35\%$) de bolnavi, comparativ cu 60 ($55,55 \pm 4,78\%$) de bolnavi în lotul de studiu I, iar febra a predominat nesemnificativ în lotul de studiu I, 26 ($24,07 \pm 4,11\%$) de bolnavi, comparativ cu 18 ($14,40 \pm 3,14\%$) bolnavi 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 ($12,96 \pm 3,23\%$) cazuri față de 4 ($3,20 \pm 1,57\%$) cazuri în lotul de studiu II cu un $p < 0,01$, respectiv dureri toracice la 8 ($7,40 \pm 2,52\%$) cazuri, comparativ cu 2 ($1,60 \pm 1,12\%$) cazuri cu un $p < 0,05$. Semnele clinice alarmante din cadrul simptomatologiei clinice, care l-au impus pe bolnav să apeleze la serviciile medicale, sunt expuse în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. 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

Am stabilit durata acuzelor bolnavilor până la adresarea la medic. Am constatat că doar simptomatologia de până la 1 lună a predominat în lotul de studiu II în 33 (26,40%) de cazuri comparativ cu 19 (14,73±3,12%) cazuri în lotul de studiu I ($p>0,05$). Durata îndelungată, precum cea de 1-3 luni și mai mare de 3 luni, a predominat nesemnificativ în lotul de studiu I, respectiv 85 (65,89±4,17%) de cazuri, comparativ cu 70 (56,00±4,44%) de cazuri în lotul de studiu II și respectiv 25 (19,38±3,48%) de cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 17 (13,60±3,06%) cazuri în lotul de studiu II. Lipsa unei diferențe concludente în grupele temporale ale acuzelor clinice ne indică faptul că nu doar adresarea întârziată este cauza esențială a evoluției severe a tuberculozei pulmonare, dar și prezența altor factori de risc care contribuie la evoluția bolii; datele sunt prezentate în Figura 3.2.

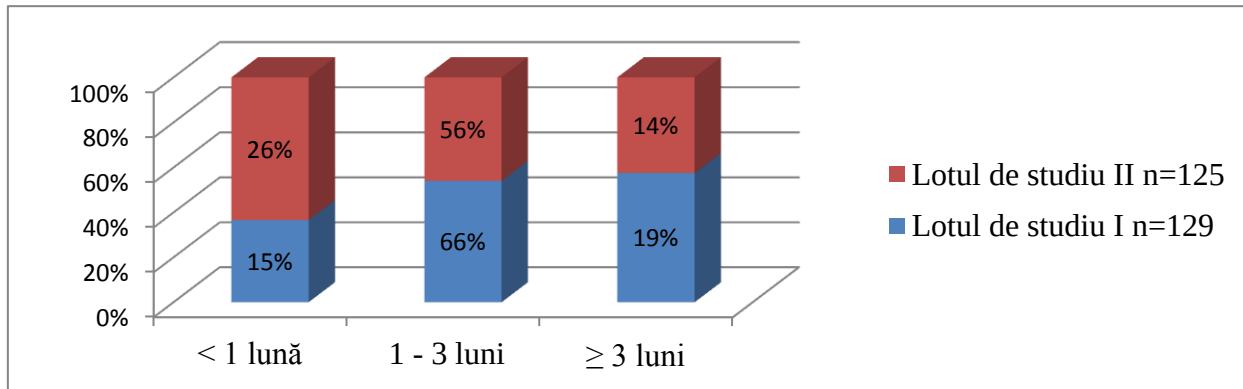


Figura 3.2. Durata aparițiilor acuzelor până la diagnostic (%)

Repartizând pacienții conform erorilor de diagnostic comise înaintea stabilirii diagnosticului de tuberculoză, am constatat că fiecare al doilea bolnav de tuberculoză pulmonară a fost diagnosticat eronat. Diagnosticul eronat a predominat în lotul de studiu II, 52 (40,31±4,31%) de bolnavi, comparativ cu 65 (52,00±4,46%) de bolnavi în lotul de studiu I, fără a atinge pragul de semnificație statistică. Diagnosticul eronat a fost constatat mai frecvent în lotul bolnavilor cu evoluție favorabilă, din cauza afectării limitate a parenchimului pulmonar, ceea ce condiționează intensitatea redusă a simptomatologiei evocatoare. Bolnavii cu suspecție de cancer bronhopulmonar, din cauza hemoptiziilor repetate și a examenului radiologic necaracteristic pentru patologia specifică, au predominat în lotul de studiu I, 14 (26,92±6,15 %)

cazuri, comparativ cu 4 ($6,15 \pm 2,98\%$) cazuri în lotul de studiu II, ($p < 0,001$). Bolnavii diagnosticați eronat cu pleurezie de orice altă genă decât cea tuberculoasă au predominat în lotul de studiu I, 3 ($5,76 \pm 3,23\%$) cazuri, comparativ cu 1 ($1,53 \pm 1,52\%$) caz în lotul de studiu II, însă numărul mic de cazuri nu permite generalizarea acestei constatări. Diagnosticul de pneumonie comunitară a fost stabilit la fiecare al treilea bolnav diagnosticat eronat în ambele loturi. În lotul de studiu I, 17 – ($32,69 \pm 6,50\%$) cazuri și în lotul de studiu II – 20 ($30,76 \pm 5,72\%$) de cazuri. Această eroare de diagnostic a fost determinată de argumentarea antibioterapiei nespecifice de diagnostic diferențial. Bronșita cronică a predominat în lotul de studiu II, 40 ($61,53 \pm 6,03\%$) de cazuri, comparativ cu 19 ($36,53 \pm 6,67\%$) cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,01$) și a fost stabilită la bolnavii fumători înveterați ca o consecință a tabagismului activ. Generalizând datele anterioare, concluzionăm că orice patologie respiratorie (de orice genă) necesită a fi diferențiată de tuberculoza pulmonară; datele sunt prezentate în Figura 3.3.

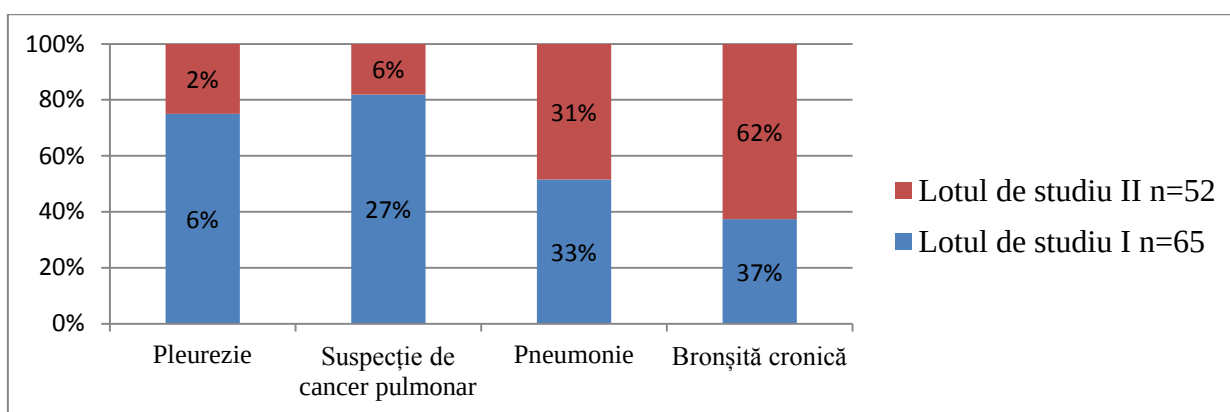


Figura 3.3. Tipuri de erori de prediagnostic prezumptiv clinic (%).

Starea generală a bolnavului a reprezentat un criteriu de determinare a calității vieții. S-a evidențiat gravitatea stării clinice ușoară și medie alterate a bolnavilor lotului de studiu II: ușoară la 50 ($40,00 \pm 4,38\%$) de bolnavi și respectiv medie la 75 ($60,00 \pm 4,38\%$) de bolnavi, comparativ cu 31 ($24,03 \pm 3,76\%$) de cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Bolnavii lotului de studiu I, au o stare generală gravă au constituit 53 ($41,08 \pm 4,33\%$) de cazuri și extrem de gravă – 45 ($34,88 \pm 4,19\%$) de cazuri; datele sunt prezentate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Repartizarea bolnavilor după gravitatea stării generale (abs.,%)

Starea generală	Lotul de studiu I (n =129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Gravitate ușoară	0	0	50	$40,00 \pm 4,38$	$< 0,001$
Gravitate medie	31	$24,03 \pm 3,76$	75	$60,00 \pm 4,38$	$< 0,001$
Gravă	53	$41,08 \pm 4,33$	0	0	$< 0,001$
Extrem de gravă	45	$34,88 \pm 4,19$	0	0	$< 0,001$

Unul dintre criteriile definitorii ale severității tuberculozei pulmonare este gradul de deteriorare a stării generale. O atenție deosebită s-a acordat spectrului de semne clinice care

evocă tuberculoza. Datele acestea au fost incluse în componența sindromului de intoxicație tuberculoasă și a sindromului bronhopulmonar.

Semnele clinice ale sindromului de intoxicație studiate au fost: astenia, scăderea ponderală, inapetența, febra/subfebrilitatea, transpirațiile profuze. Semnele clinice ale sindromului bronhopulmonar, prezente la bolnavii supuși studiului, au fost: tusea (seacă, productivă), expectorațiile (seromucoase, mucopurulente), durerea toracică, dispneea de efort (clasificarea MRC gradul I, II, III), hemoptizia (de volum mic, mediu, hemoragia pulmonară masivă). Am constatat că atât expresivitatea sindromului de intoxicație endogenă, cât și cea sindromului bronhopulmonar au predominat în lotul bolnavilor de tuberculoză 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 ($p<0,001$). Prezența lor a fost definitorie pe acest lot de bolnavi. Semnul clinic – astenia, determinată de bolnav ca oboseală pe aproximativ întreagă perioadă a zilei, a fost constantă la toți bolnavii lotului de studiu I, 129 (100%) de cazuri, și doar la două treimi în lotul de studiu II, 84 (67,20±3,09%) de cazuri, ($p<0,001$). O repartitie similară a fost realizată și pentru sindromul bronhopulmonar. Întreg lotul de studiu I prezenta tusea, în 129 (100%) de cazuri, comparativ cu doar o treime a lotului de studiu II, în 77 (61,60±4,35%) de cazuri ($p<0,001$). Prin această constatare demonstrăm că doar prezența tusei mai mult de 4 săptămâni nu este definitorie tuberculozei și confirmă ipoteza că este necesară vigilența maximă asupra întregii populații cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză, nu doar asupra celor care manifestă sindromul bronhopulmonar. În ordine descrescândă am stabilit și celelalte componente ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar, cu o predominare a acestora înalt concludentă în lotul de studiu I. Deci, scăderea ponderală considerabilă s-a constatat la 109 (84,49±3,17%) bolnavi în lotul de studiu I și la 81 (64,80±3,09%) de bolnavi în lotul de studiu II, inapetența la 114 (88,37±2,81%) bolnavi în lotul de studiu I și la 81 (64,80±3,09%) de bolnavi în lotul de studiu II, transpirațiile profuze la 76 (58,92±4,34%) de bolnavi în lotul de studiu I și la 36 (28,80±4,63%) de bolnavi în lotul de studiu II, febra la 26 (20,16±4,51%) de bolnavi în lotul de studiu I și la 18 (14,40±3,67%) bolnavi în lotul de studiu II, subfebrilitatea vesperală la 11 (8,53±2,40%) bolnavi în lotul de studiu I și la 13 (10,40±3,21%) bolnavi în lotul de studiu II. Valoarea sistolică medie a tensiunii arteriale la bolnavii investigați a constituit TAs = 104±3,99 mmHg (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Spectrul simptomatologiei clinice la pacienții din loturile de cercetare (abs.,%)

Semne clinice	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n =125)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Sdr. intoxicație	129	100	84	67,20±3,09	<0,001
Astenie	129	100	84	67,20±3,09	<0,001
Scădere în greutate	109	84,49±3,17	81	64,80±3,09	<0,001
Inapetentă	114	88,37±2,81	81	64,80±3,09	<0,001
Transpirații	76	58,92±4,34	36	28,80±4,63	<0,001
Febră	26	20,15±4,51	18	14,40±3,67	<0,001
Subfebrilitate	11	8,53±2,49	13	10,40±3,21	>0,05
Sdr. bronhopulmonar	129	100	77	61,60±4,35	<0,001
Tuse	129	100	77	61,60±4,35	<0,001
Tuse seacă	11	8,53±2,40	12	9,60±4,12	>0,05
Tuse productivă	118	91,47±2,45	65	52,00±4,46	<0,001
Expect. seromucoase	40	31,01±4,07	21	16,80±3,44	<0,001
Expect. mucopurulente	75	58,14±4,33	44	35,20±4,27	<0,001
Durere toracică	8	6,21±2,14	2	1,60±1,12	>0,05
Hemoptizii	14	10,85±2,73	4	3,20±1,57	>0,05
Dispnee	95	73,64±3,87	15	12,00±2,90	>0,05
Dispnee MRC 4	45	34,88±5,12	0	0	<0,001
Dispnee MRC 3	40	31,01±5,06	11	8,80±2,53	<0,05
Dispnee MRC 2	10	7,75±3,14	4	3,20±1,57	>0,05

În cadrul spectrului simptomatic al sindromului bronhopulmonar a predominat tusea în ambele loturi, la 129 (100%) de bolnavi în lotul de studiu I și la 77 (61,60±4,35%) de bolnavi în lotul de studiu II. Tusea seacă s-a identificat într-o proporție similară de cazuri, în 11 (8,53±2,40%) cazuri în lotul de studiu I și în 12 (9,60±4,12%) cazuri în lotul de studiu II, tusea productivă a predominat concludent în lotul de studiu I în 118 (91,47±2,45%) cazuri și în 65 (52,00±4,46%) de cazuri în lotul de studiu II, expectorații seromucoase au predominat în lotul de studiu I, 40 (31,01±4,07%) de cazuri și 21 (16,80±3,44%) de cazuri în lotul de studiu II, asemănător s-a constatat și pentru expectorațiile muco-purulente în 75 (58,14±4,33%) cazuri în lotul de studiu I și 44 (35,20±4,27%) cazuri în lotul de studiu II, durerea toracică a predominat nesemnificativ în lotul de studiu I în 8 (6,21±2,14%) cazuri și în 2 (1,60±1,12%) cazuri în lotul de studiu II, identic ca și hemoptiziile în 14 (10,85±2,73%) cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 4 (3,20±1,57%) cazuri în lotul de studiu II. Unul dintre criteriile de gravitate a reprezentat dispneea ca marker al insuficienței respiratorii. Dispneea a predominat în lotul bolnavilor cu tuberculoză severă în 95 (73,64±3,87%) de cazuri, comparativ cu 15 (12,00±2,90%) cazuri în lotul de studiu II. Diferențiată după criteriile MRC, am constatat că dispneea de gradul IV, care reprezintă dispneea în repaus s-a constatat doar în lotul de studiu I la fiecare al doilea bolnav, 45 (34,88±5,12%) de cazuri. Dispneea la efort mic (gradul MRC III) a predominat, de asemenea, în lotul de studiu I, cu 40 (31,01±5,06%) de cazuri, comparativ cu 11 (8,80±2,53%) cazuri în lotul

de studiu II, dispneea de efort moderat (gradul MRC II) nesemnificativ în același lot, 10 ($7,75 \pm 3,14\%$) cazuri în lotul de studiu I și 4 ($3,20 \pm 1,57\%$) cazuri în lotul de studiu II; datele sunt prezentate în Tabelul 3.6.

Ajustând informativitatea saturometriei cu oxigen a sângelui capilar, am constatat că valoarea medie a $\text{SaO}_2 = 93,48 \pm 0,63\%$ în aer liber. Analizând în ansamblu particularitățile de depistare și spectrul clinic, putem stabili că tipul de depistare pasivă, tardivă și expresivitatea mărită a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar au definit particularitățile clinice ale tuberculozei pulmonare cu evoluție severă.

În cadrul studiului clinic am stabilit ponderea comorbidităților cu impact asupra riscului de dezvoltare a tuberculozei în loturile de bolnavi investigați. În calitate de factori de risc medico - biologici ai evoluției severe s-au constatat: sindromul imunodeficienței dobândite prin infecția HIV, imunodeficiența secundară patologiilor neoplazice, bolile cronice respiratorii nespecifice, patologiile aparatului gastrointestinal, patologiile infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tip I/II), bolile renale cronice, patologiile sistemului nervos central, alcoolismul cronic. Bolnavii cu comorbidități au predominat în lotul de studiu I, 93 ($72,09 \pm 3,94\%$) de cazuri comparativ cu 55 ($44,00 \pm 4,44\%$) de cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,001$); datele sunt prezentate în Tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Frecvența bolilor asociate cu tuberculoză pulmonară (abs.,%)

Semne clinice	Lotul de studiu I (n=93)		Lotul de studiu II (n = 55)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
BCRN	19	$20,43 \pm 4,18$	21	$38,18 \pm 6,55$	$< 0,05$
BAGI	17	$18,28 \pm 4,00$	18	$32,72 \pm 6,32$	$< 0,05$
Boli hepatice	9	$9,67 \pm 3,06$	5	$9,09 \pm 3,87$	$> 0,05$
Boli renale cronice	4	$4,30 \pm 2,10$	0	0	$> 0,05$
Diabet zaharat	4	$4,30 \pm 2,10$	8	$14,54 \pm 4,75$	$> 0,05$
B 20	5	$5,37 \pm 2,33$	3	$5,45 \pm 3,06$	$> 0,05$
Boli cardiovasculare	9	$9,67 \pm 3,06$	0	0	$< 0,05$
Alcoolism cronic	24	$25,00 \pm 4,41$	0	0	$< 0,001$
Boli psihice	2	$2,15 \pm 1,50$	0	0	$> 0,05$

Notă: BAGI – bolile aparatului gastrointestinal, inclusiv ulcerul gastroduodenal, gastrita, enterocolitele; BCRN – bolile cronice respiratorii nespecifice, inclusiv bronșita cronică, BPOC; boli hepatice, inclusiv ciroză hepatică, hepatită cronică.

În ordine descrescândă, am constatat că bolile cronice respiratorii nespecifice au predominat în lotul de studiu II, 21 ($38,18 \pm 6,55\%$) de cazuri, comparativ cu 19 ($20,43 \pm 4,18\%$) 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 ($32,72 \pm 6,32\%$) bolnavi în lotul de studiu I, comparativ cu 17 ($18,28 \pm 4,00\%$) bolnavi în lotul de studiu II. Bolile cardiovasculare au fost diagnosticate doar în lotul de studiu I, 9 ($9,67 \pm 3,06\%$) bolnavi. Îngrijorător de mare este ponderea bolnavilor diagnosticați cu alcoolism cronic, 24 ($25,00 \pm 4,41\%$) de cazuri în lotul de studiu I (Tabelul 3.7.).

Au fost colectate minuțios datele examenului obiectiv pulmonar. În consecință am constatat că semnele obiective stetoacustice de condensare pulmonară (raluri crepitante) și ralurile bronșice au predominat la bolnavii cu tuberculoză severă, ceea ce denotă gradul extins al afectării parenchimului pulmonar, raluri crepitante doar la 21 ($16,27 \pm 3,25\%$) de bolnavi în lotul de studiu I, iar raluri subcrepitante la 83 ($64,34 \pm 4,21\%$) de bolnavi în lotul de studiu I și la 19 ($15,20 \pm 3,21\%$) bolnavi în lotul de studiu II. Numărul redus de cazuri la care s-au depistat raluri sibilante și suflul amforic nu permite stabilirea unei concludențe statistice. Studiind aspectele radiologice, am constatat afectarea extinsă a parenchimului pulmonar la întreg lotul bolnavilor cu tuberculoză pulmonară cu evoluție severă. La 5 ($3,87 \pm 1,69\%$) bolnavi dintre aceștia au fost afectate 3 segmente, ceilalți 124 ($96,12 \pm 1,69\%$) de bolnavi având 4 și mai multe segmente afectate. Ambii plămâni au fost afectați la majoritatea covârșitoare, 120 ($93,02 \pm 2,24\%$) de bolnavi în lotul de studiu I, comparativ cu doar 7 ($5,60 \pm 2,05\%$) bolnavi în lotul de studiu II. Componente ale fazei evolutive, care demonstrează severitate majoră a tuberculozei, au reprezentat distrucțiile pulmonare la majoritatea bolnavilor, 120 ($93,02 \pm 2,24\%$) de cazuri, și diseminația bronhogenă la întreg lotul de studiu I. Semnele inflamației cronice pulmonare, precum fibroza pulmonară, s-au identificat la fiecare al treilea bolnav, 32 ($24,80 \pm 3,80\%$) de cazuri în lotul de studiu I, fapt ce confirmă durată mare de evoluție a procesului specific; datele sunt prezentate în Tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Aspecte radiologice caracteristice tuberculozei pulmonare infiltrative (abs.,%)

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

Epanșamentul pleural și aderențele pleurale s-au identificat într-o proporție mică de cazuri din lotul de studiu I, în 3 ($2,32 \pm 1,32\%$) cazuri s-a determinat pleurezie și în 10 ($7,75 \pm 2,35\%$) 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 ($3,20 \pm 1,57\%$) cazuri, iar în 2 segmente s-a determinat tuberculoză la 121 ($96,80 \pm 1,57\%$) de cazuri. Un singur plămân a

fost afectat la 118 ($94,40 \pm 1,57\%$) bolnavi, iar ambii plămâni doar în 7 ($5,60 \pm 2,05\%$) cazuri. Deși semnul definitoriu al tuberculozei, precum infiltrația pulmonară, s-a determinat la toți pacienții, indicii de gravitate, precum distrucția parenchimatoasă și diseminația, au fost identificați într-o proporție mai mică, comparativ cu lotul de tuberculoză severă, 14 ($11,20 \pm 2,82\%$) cazuri cu distrucție și 8 ($6,40 \pm 2,18\%$) cazuri cu diseminație. Pleurezia a fost identificată la 6 ($4,80 \pm 1,91\%$) bolnavi, iar aderențele pleurale la 15 ($12,00 \pm 2,90\%$) bolnavi. Comparând loturile, am observat gravitatea particularităților radiologice în lotul de studiu I, manifestate prin predominarea ($p < 0,001$) afectării polisegmentare, 124 ($96,12 \pm 1,69\%$) de cazuri, localizării bilaterale în 120 ($93,02 \pm 2,24\%$) de cazuri, comparativ cu 7 ($5,60 \pm 2,05\%$) cazuri în lotul de studiu II, prezența distrucțiilor pulmonare în 120 ($93,02 \pm 2,24\%$) de cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 14 ($11,20 \pm 2,82\%$) cazuri în lotul de studiu II, diseminația bronhopulmonară în 129 (100%) de cazuri, comparativ cu 8 ($6,40 \pm 2,18\%$) cazuri în lotul de studiu II; datele sunt prezentate în Tabelul 3.8. Am urmărit evoluția tabloului radiologic sub tratament antituberculos, constatând că la finele fazei intensive de tratament s-a identificat o resorbție parțială preponderent în lotul de studiu I, 93 ($72,09 \pm 3,94\%$) de cazuri comparativ cu 73 ($58,40 \pm 4,40\%$) de cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,001$). O resorbție considerabilă a infiltratelor pulmonare a avut loc mai frecvent în lotul de studiu II, 47 ($37,60 \pm 4,33\%$) de cazuri, comparativ cu 5 ($3,87 \pm 1,69\%$) cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Numărul mic de bolnavi la care s-a observat progresarea infiltrațiilor sau dinamica staționară nu a permis generalizare statistică; datele sunt prezentate în Figura 3.4.

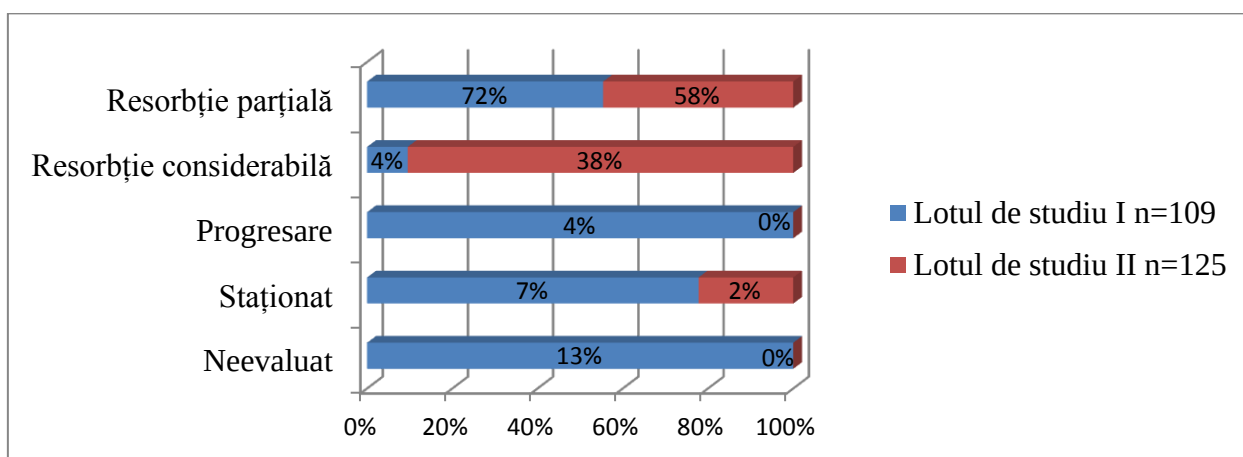


Figura 3.4. Evoluția semnelor radiologice la finele tratamentului (%).

Notă: Neevaluat—deces faza intensivă și abandon faza intensivă.

Ca rezultat al analizei sintetice anterior expuse, am constatat că una dintre particularitățile radiologice ce denotă severitatea procesului specific este localizarea polisegmentară a tuberculozei, cu afectarea ambilor plămâni, agravată de distrucții extinse și diseminație. Fibroza pulmonară poate fi o particularitate, deoarece arată capacitatea de reabilitare limitată a funcției

pulmonare. Involuția lentă sub acțiunea tratamentului antituberculos demonstrează caracterul sever al procesului specific.

3.3. Particularitățile bacteriologice ale bolnavilor cu tuberculoză severă

Studiind caracteristica microbiologică a pacienților la depistare, am stabilit că microscopic pozitiv la BAAR au predominat pacienții lotului cu tuberculoză severă, 105 ($91,32 \pm 2,63\%$) de cazuri și 52 ($41,60 \pm 4,41\%$) de cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,001$). Aceasta se explică prin prezența distrucțiilor extinse ale parenchimului pulmonar, ceea ce determină baciliferitatea. Deci, indicatorul microscopic la depistare expune valori cu diferență statistică semnificativă.

Intervenim cu afirmația că, în perioada fazei intensive a tratamentului antituberculos au decedat 14 ($10,85 \pm 2,73\%$) bolnavi din lotul de studiu I. De aceea, la sfârșitul fazei intensive de tratament (lunile a II-a – a III-a, microscopic pozitiv au rămas doar 12 ($9,60 \pm 2,63\%$) bolnavi din lotul de studiu I. Constatăm că tratamentul administrat a fost eficient, deoarece nu s-a determinat o deosebire semnificativă în lotul de studiu I la finele fazei intensive, în pofida faptului că afecțiunea era severă în primul lot și ar fi putut să cedeze mai lent tratamentului. Rata debacilării în lotul de studiu I a constituit 88%, iar în lotul de studiu II a constituit 95%. La finele lunii a V-a câțiva bolnavi din lotul de studiu I, 5 ($3,87 \pm 1,69\%$) cazuri, au rămas microscopic pozitivi, fiind constatat eșecul terapeutic. La această etapă a tratamentului nu s-au constatat rezultate pozitive ale investigațiilor microbiologice ale sputei în lotul de studiu II. Urmărind particularitățile bacteriologice ale bolnavilor, am observat că în lotul de studiu I, 109 ($94,78 \pm 2,07\%$) pacienți au avut cultura sputei pozitivă pe mediu nutritiv solid Lowenstein–Jensen, iar la sfârșitul fazei intensive de tratament 13 ($11,31 \pm 2,95\%$) pacienți au rămas pozitivi. În cadrul lotului de studiu II am stabilit că 81 ($64,81 \pm 4,72\%$) de pacienți au avut pozitivă cultura sputei la depistare, iar la sfârșitul fazei intensive doar 6 ($4,80 \pm 1,92\%$) pacienți au rămas pozitivi. Spectrul rezistenței medicamentoase în lotul de studiu I relevă că 5 ($22,72 \pm 8,93\%$) 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 ($59,09 \pm 10,48\%$) bolnavi, la fiecare dintre aceștia s-a constatat un alt tip de rezistență: 3 pacient – rezistență la HS, 2 pacient – rezistență la RS, 4 pacient – rezistență la HSE, 4 pacient – HE. Pe parcursul tratamentului s-a identificat multidrog-rezistență la 4 ($18,18 \pm 8,22\%$) bolnavi din același lot, dintre care la 3 – rezistență la HR. și la 1 – rezistență la HRSE. Spectrul rezistenței în lotul de studiu II: din cei 12 bolnavi cu rezistență primară, 4 ($33,33 \pm 13,61\%$) 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. Sinteza rezultatelor studiului microbiologic ne-a permis stabilirea următoarelor concluzii: microscopia sputei la depistare a fost apreciată ca un criteriu de diferențiere între loturi, fapt ce ne-a permis stabilirea ca particularitate a lotului de tuberculoză severă. Cultura pozitivă pe

mediul solid Lowenstein–Jensen a predominat semnificativ în lotul bolnavilor de tuberculoză severă, fiind consecința ratei înalte a pozitivității microscopiei sputei. Rezultatele testării sensibilității la medicamentele de linia I-a au demonstrat rezistență primară identificată într-o proporție similară în ambele loturi. Evaluarea spectrului rezistenței a constatat o distribuție similară a tulpinilor rezistente, ca o consecință a numărului redus de cazuri incluse în loturi. Investigațiile microbiologice realizate la sfârșitul fazei intensive au demonstrat o rată asemănătoare a eficacității terapeutice. Totuși, reamintim că 14 dintre cei mai gravi bolnavi au decedat înainte de finalizarea fazei intensive de tratament. La finele lunii a V-a au rămas pozitivi la microscopie 5 ($3,87 \pm 1,69\%$) bolnavi din lotul de studiu I, iar la cultură – 12 ($9,30 \pm 2,55\%$) bolnavi, care în consecință au fost apreciați cu eșec terapeutic. Apreciem o rată mică a utilizării metodei molecular-genetice GeneXpert, din cauza colectării materialului primar înaintea implementării metodei pe scară largă; datele sunt prezentate în Tabelul 3.9.

Tabelul 3.9. Particularitățile microbiologice la pacienții cercetați (abs.,%)

Rezultat pozitiv	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n =125)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
Al microscopiei optice la depistare	105 din 115	$91,32 \pm 2,63$	52	$41,60 \pm 4,41$	<0,001
Al microscopiei optice la sfârșitul fazei intensive	12 din 115	$9,60 \pm 2,63$	0	0	>0,05
Al culturii LJ la depistare	109 din 115	$94,78 \pm 2,07$	81	$64,81 \pm 4,72$	<0,001
Al culturii LJ la sfârșitul fazei intensive	13 din 115	$11,31 \pm 2,95$	6	$4,80 \pm 1,91$	>0,05
GeneXpert pozitiv sensibil Rifampicină	32 din 38	$84,21 \pm 5,91$	neefectuat	-	-
GeneXpert pozitiv rezistent Rifampicină	6 din 38	$15,78 \pm 5,91$	neefectuat	-	-
Lipsa rezultatelor din cauza decesului	14	$10,85 \pm 2,73\%$	0	-	>0,05
Rezultate TSM sensibil	84 din 106	$79,24 \pm 3,93$	70 din 125	$56,00 \pm 4,40$	<0,001
Rezultate TSM rezistent	22 din 106	$20,75 \pm 3,47$	12 din 125	$9,6 \pm 2,63$	>0,05
Inclusiv TB - MDR	4 din 22	$18,18 \pm 8,22$	4 din 12	$33,33 \pm 13,61$	>0,05
Inclusiv Monorezistență	5 din 22	$22,72 \pm 8,93$	5 din 12	$41,67 \pm 14,12$	<0,01
Inclusiv Polirezistență	13 din 22	$59,09 \pm 10,48$	3 din 12	$25,00 \pm 12,51$	<0,01

Notă: LJ – Cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen;

TSM – test de sensibilitate la medicamentele antituberculoase de linia 1-a.

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

Deși evaluarea formală a particularităților definitorii ale tuberculozei 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. Astfel, cu putere majoră s-au manifestat factorii: localizarea tuberculozei polisegmentare, în ambii

plămâni, particularitățile morfologice agravante: distrucțiile parenchimatoase și diseminația de diferită genă. Risc mediu au conferit factorii: statutul civil solitar, istoricul de migrație, consumul de alcool, comorbiditățile, complicațiile tuberculozei, calea de depistare pasivă, microscopia pozitivă a sputei. Cu risc mic și doar în absența altor dovezi contradictorii au fost apreciați factorii: statutul economic dezavantajat, condiții sub nivelul mediu de trai, istoricul recent de migrație, contactul tuberculos; datele sunt prezentate în Tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. Factorii de risc ai evoluției severe a tuberculozei

Factorii de risc	Definiție	Raport de risc		FA %
		RR	(95% Î)	
Economic dezavantajat	Neangajat, șomer, invalid, pensionat	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: FA–factor atribuabil.

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 tuberculoză pulmonară, au fost supuși tratamentului antituberculos. Diferențiind categoriile de tratament, am constatat că, conform regimului adaptat cazului nou de tuberculoză, au fost tratați în egală măsură pacienții ambelor loturi. Evaluând parcursul

tratamentului, am constatat că tratamentul a fost trecut spre regimul individualizat într-o proporție egală în ambele loturi, 18 ($13,95 \pm 3,05\%$) cazuri în lotul de studiu I și 8 ($6,40 \pm 2,18\%$) cazuri în lotul de studiu II, fiind determinat de variabilitatea spectrului rezistenței la medicamentele antituberculoase. La evaluarea consecutivității fișelor de tratament TB 01 s-a constatat că într-o perioadă diferită de timp o proporție similară de pacienți au fost transferați în cohorta DOTS Plus, în lotul de studiu I, 4 ($3,10 \pm 1,52\%$) bolnavi, și 4 ($33,20 \pm 1,57\%$) bolnavi în lotul de studiu II. Apariția efectelor adverse în tratamentul antituberculos s-a constatat la un număr mic de cazuri din ambele loturi, 2 ($1,55 \pm 1,08\%$) cazuri în lotul de studiu I și 3 ($2,40 \pm 1,36\%$) cazuri în lotul de studiu II; datele sunt prezentate în Tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Particularitățile terapeutice și rezultatele tratamentului antituberculos (abs.,%)

Tipul de tratament și rezultatul	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de studiu II (n = 125)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
Categoria „caz nou”	107	$82,94 \pm 3,31$	113	$90,40 \pm 2,63$	$>0,05$
Tratament individualizat	18	$13,95 \pm 3,05$	8	$6,40 \pm 2,18$	$>0,05$
Comutat în tratament DOTS Plus	4	$3,10 \pm 1,52$	4	$33,20 \pm 1,57$	$>0,05$
Reacții adverse	2	$1,55 \pm 1,08$	3	$2,40 \pm 1,36$	$>0,05$
Succes terapeutic	97	$75,19 \pm 3,80$	113	$90,40 \pm 2,63$	$<0,001$
Eșec terapeutic	12	$9,30 \pm 2,55$	0	0	$<0,001$
Abandon	6	$4,65 \pm 1,85$	0	0	$<0,001$
Deces	14	$10,85 \pm 2,73$	0	0	$<0,001$
Durata de spitalizare (zile)	86	$86,9 \pm 5,69$	65	$60,1 \pm 1,41$	$<0,001$

Eficacitatea terapeutică demonstrează rezultatul final al evoluției bolii. Astfel, succesul terapeutic, care a inclus rezultatele tratamentului încheiat și vindecat, a predominat în lotul bolnavilor cu evoluție favorabilă a tuberculozei în lotul de studiu II, 113 ($90,40 \pm 2,63\%$) de cazuri și 97 ($75,19 \pm 3,80\%$) de cazuri în lotul de studiu I. Eșecul terapeutic s-a constatat doar în lotul de studiu I, 12 ($9,30 \pm 2,55\%$) cazuri. Decese s-au înregistrat doar în lotul de studiu I, 14 ($10,85 \pm 2,73\%$) cazuri. Au abandonat tratamentul în faza de continuare doar bolnavii din lotul de studiu I, 6 ($4,65 \pm 1,85\%$) bolnavi. Sinteza rezultatelor terapeutice ne-a permis să stabilim o pondere a utilizării anumitor regimuri terapeutice, iar rezultatul eficacității demonstrează finalitatea evoluției bolii. Astfel, am demonstrat că evoluția severă se finalizează în proporție mai mică cu succes terapeutic, mai frecvent cu deces precoce și eșec terapeutic.

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

Cantitatea leucocitelor la bolnavii din lotul de studiu I (TB cu evoluție severă) a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cea a lotului martor de persoane sănătoase ($p > 0,001$). În grupul de studiu II (TB limitată) s-a apreciat, de asemenea creșterea numărului leucocitar, însă

nivelul creșterii a fost mai mic ($p > 0,001$), conducând la o diferență concludentă între loturi ($p > 0,001$). La finele fazei intensive a tratamentului în ambele loturi a fost apreciată o diminuare semnificativă a numărului leucocitar, însă ea a fost mai pronunțată în lotul de studiu II ($p > 0,001$), comparativ cu lotul de studiu I ($p > 0,05$). În consecință, în cursul aceleiași cure standarde de tratament antituberculos nivelul leucocitelor calculat pentru bolnavii lotului de studiu II a revenit la valori normale, iar în lotul de studiu I nu a fost apreciată o evoluție similar de evidentă (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Caracteristica formulei leucocitare ($M \pm ES$)

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
Leucocite $10^9/l$	$6,2 \pm 0,19$	$9,7 \pm 0,43 \bullet$	$8,5 \pm 0,49 \blacklozenge$	$7,9 \pm 0,37 \bullet \blacksquare$	$6,1 \pm 0,17 \blacklozenge \blacksquare$
Neutr.segm. %	$63,0 \pm 1,00$	$65,7 \pm 1,25$	$55,8 \pm 1,42 \blacklozenge$	$60,0 \pm 1,49 \blacksquare$	$53,3 \pm 1,16 \blacklozenge$
Neutr.nesgm.%	$1,8 \pm 0,18$	$4,7 \pm 0,49 \bullet$	$2,8 \pm 0,37 \blacklozenge$	$2,0 \pm 0,25 \blacksquare$	$0,9 \pm 0,15 \blacklozenge \blacksquare$
Neutrofile tinere %	0	$0,4 \pm 0,11 \bullet$	$0,2 \pm 0,15$	0	0
Mielocite%	0	$0,04 \pm 0,029$	$0,02 \pm 0,021$	0	0
Plasmocite %	0	$0,02 \pm 0,021$	0	0	0

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 I și lotul de studiu II.

Cantitatea polimorfonuclearelor segmentate la bolnavii ambelor loturi nu s-a diferențiat statistic semnificativ comparativ cu cea a persoanelor sănătoase. Însă în lotul de studiu I cantitatea acestora a fost mai mare, ceea ce a permis diminuarea postcurativă semnificativ mai evidentă a nivelului lor pentru lotul de studiu I ($p < 0,001$) și pentru lotul de studiu II ($p < 0,01$). În urma tratamentului s-a obținut o diferență semnificativă în ponderea segmentatelor din lotul de studiu I, comparativ cu lotul de studiu II ($p < 0,05$). Cantitatea segmentatelor a fost apreciată ca semnificativ mai mare în grupul lotului de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu grupul lotului martor, și nesemnificativ mai mare în lotul de studiu II. La finele tratamentului intensiv, în ambele loturi indicatorul s-a redus. Deci, perturbările evidente ale conținutului segmentatelor în lotul bolnavilor de tuberculoză severă și redresarea mai lentă s-au reflectat în evoluția severă a tuberculozei, rămânând postcurativ la nivel mai înalt comparativ cu lotul de studiu II ($p < 0,001$). Cantitatea neutrofilelor tinere a fost mai înaltă semnificativ doar în lotul de studiu I, comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$). La finele fazei intensive de tratament, la bolnavii lotului de studiu I a fost identificată diminuarea neconcludentă, însă valoarea restantă oricum a rămas mai mare comparativ cu cea a lotului martor. Deci, prezența elementelor celulare tinere, devierea pronunțată la stânga a formulei leucocitare și redresarea lentă spre normă sub acțiunea tratamentului antituberculos a perturbărilor imune în lotul bolnavilor de tuberculoză cu evoluție severă au fost demonstrate în calitate de marker al intoxicației endogene severe. Mielocitele și

plasmocitele s-au apreciat doar în cazuri unitare în lotul de studiu I, astfel că pragul semnificației statistice nu a fost atins (Tabelul 3.12).

Un indicator calitativ al intoxicației endogene (Tabelul 3.13), frecvent utilizat în practica curentă, este indicele Kalf-Kalif, care a fost semnificativ mai înalt în lotul de studiu I ($p < 0,05$) și nu s-a diferențiat semnificativ în lotul de studiu II, comparativ cu cel al martorului. Postcurativ a fost apreciată diminuarea acestui indicator, însă pragul semnificației a atins doar lotul de studiu I ($p < 0,001$). Indicele Ostrovski a fost crescut în ambele loturi, însă pragul statistic a fost atins doar în lotul de studiu I ($p < 0,01$), iar după tratament acesta s-a redus, atingând pragul statistic în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu I ($p < 0,001$ pentru loturile de studiu I și II). În consecință, postcurativ indicatorul acesta nu s-a diferențiat semnificativ de indicatorul lotului martor. Indicele Vasiliev în ambele loturi a fost mai mare precurativ ($p < 0,001$ pentru lotul de studiu I și $p < 0,01$ pentru lotul de studiu II), iar postcurativ indicatorul s-a redus, însă mai pronunțat în lotul de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de studiu II ($p < 0,01$). Acesta nu s-a diferențiat, însă, de indicatorul lotului martor. Deci, indicatorii matematici, care reflectă gradul intoxicației endogene, au demonstrat un grad mai înalt al intoxicației în lotul de studiu I, o labilitate postcurativă mai evidentă în același lot, menționând faptul că la valori normale au revenit bolnavii ambelor loturi. Capacitatea reactivității imune a fost analizată și prin indicele imunoreactivității, care s-a dovedit a fi mai mic veridic doar în lotul de studiu I față de lotul martor ($p < 0,001$) și față de lotul de studiu II ($p < 0,01$). Postcurativ indicatorul a crescut în ambele loturi similar ($p < 0,001$ pentru lotul de studiu I și II), rămânând la nivel mai mic în lotul de studiu I față de lotul de studiu II ($p < 0,01$). Indicele de adaptare a fost apreciat mult redus în ambele loturi față de lotul martor ($p < 0,001$ pentru loturile de studiu I și II), iar diferența dintre loturi a fost atinsă veridic prin aprecierea diminuării indicatorului în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Postcurativ s-a apreciat creșterea indicatorului de adaptare la același nivel în ambele loturi, deși s-a menținut discrepanța de ($p < 0,001$) ca fiind mai mică în lotul de studiu I față de lotul de studiu II. Deci, am demonstrat că capacitatea redusă a imunoreactivității și dinamica mai lentă în lotul de studiu I, ajustată o capacitate redusă de adaptare imună, este o particularitate a evoluției severe a tuberculozei pulmonare. Menționăm că indicatorii imunoreactivității și adaptării imune au corelat cu alți indicatori ai reactivității imune și pot fi utilizați în calitate de marker de apreciere rapidă a reactivității imune și capacității adaptative. Unul dintre biomarkerii intoxicației endogene recent inclus în studiile 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 ($p < 0,001$), comparativ cu 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 ($p < 0,01$). În pofida faptului gradul crescut al acestora a rămas mai mare în lotul de studiu I, comparativ cu cel din lotul de studiu II ($p < 0,001$). 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 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 ($p < 0,01$). În pofida faptului, gradul crescut al acestora a rămas mai mare în lotul de studiu I, comparativ cu cel de studiu II ($p < 0,001$). 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 ($p < 0,001$), comparativ cu 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 ($p < 0,05$). În pofida faptului, gradul crescut al acestora a rămas mai mare în lotul de studiu I, comparativ cu lotul de studiu II ($p < 0,001$). Rezultatele anterior demonstrate au confirmat, că, deși indicatorii matematici ai intoxicației endogene s-au reabilitat optim postcurativ, nivelul seric restant înalt al complexelor imune cu masă moleculară mică, medie și mare demonstrează persistența intoxicației endogene mai exprimate în lotul bolnavilor de tuberculoză severă, comparativ cu lotul bolnavilor cu evoluție favorabilă (Tabelul 3.13).

Tabel 3.13. Indicatori ai intoxicației endogene ($M \pm ES$)

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
Indice Kalf-Kalif u.c.	0,9±0,04	1,4±0,20●	0,5±0,08♦♦	0,7±0,12	0,5± 0,07●
Indicele Ostrovskiu.c.	1,6±0,3	2,7±0,18●	1,6±0,09♦	1,7±0,11	1,2±0,07♦
Indicele Vasiliev u.c.	0,6±0,03	2,4±0,35●	0,5±0,08♦	1,2± 0,20●	0,5±0,07♦
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♦■
ILI u.c.	0,61±0,008	0,3±0,02●	0,5±0,03♦	0,4±0,02■	0,6±0,04♦■
IA u.c.	0,64±0,009	0,2±0,02●	0,4±0,03♦	0,4±0,02♦■	0,6±0,04♦■

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

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

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

Studiile de specialitate au demonstrat rolul tranșant al imunității nespecifice în combaterea infecției tuberculoase. Aceasta include țesutul epitelial, reacțiile vasomotorii, componentele serice bactericide, sistemul macrofagal, activitatea cărora nu necesită sensibilizare antigenică prealabilă. A fost demonstrat că anumite subpopulații limfocitare, precum CD16, denumite

natural killer, au rol tranșant în rezistența nespecifică prin asigurarea unei bactericidii rapide, fără a fi necesară o imunizare anterioară specifică. Studiind subpopulația limfocitară CD16 precurativ, am constatat un nivel mărit similar în ambele loturi ($p < 0,001$). Postcurativ indicatorul a scăzut la întregul contingent de bolnavi, însă gradul concludenței l-a atins doar lotul de studiu II ($p < 0,001$).

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC) s-a dovedit a fi mult redusă în ambele loturi, comparativ cu lotul martor, însă mai evident în lotul de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de studiu II ($p > 0,05$). Postcurativ a fost apreciată creșterea activității hemolitice în ambele loturi, însă mai evident în lotul de studiu II ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de studiu I ($p < 0,05$). În consecință, la finele tratamentului, indicatorul activității hemolitice în lotul de studiu II a devenit mai mare, comparativ cu lotul de studiu I ($p < 0,001$), și mai mare comparativ cu lotul martor ($p < 0,01$).

Nivelul seric al fracției C3 a complementului seric la bolnavii lotului de studiu I a fost mai mare semnificativ, față de nivelul lotului martor ($p < 0,01$), iar în cel de studiu II atingea un nivel cuvasinormal. Postcurativ indicatorul a scăzut semnificativ similar în ambele loturi ($p < 0,001$). Astfel, postcurativ nivelul C3 a devenit mai mare în lotul de studiu I, comparativ cu cel de studiu II ($p < 0,001$). Nivelul seric al fracției C4 a complementului în ambele loturi a fost mai mare, comparativ cu martorul ($p < 0,001$), iar comparând între ele loturile de bolnavi, acesta s-a constatat a fi mai mare în lotul de studiu I ($p < 0,001$). Viteza de sedimentare a eritrocitelor s-a apreciat a fi mai mare în ambele loturi față de lotul martor ($p < 0,001$), postcurativ valoarea indicatorului s-a redus aproximativ în aceeași măsură în ambele loturi ($p < 0,01$), menținându-se o discrepanță vădită între loturi ($p < 0,01$).

Sintetizând datele obținute, am demonstrat că evoluția severă a tuberculozei se caracterizează prin perturbări mai severe ale rezistenței preimune, apreciată prin creșterea cantității subpopulației limfocitare CD16, diminuarea activității funcționale a complementului, creșterea nivelului seric al fracției C3 și C4 a complementului și a vitezei de sedimentare a eritrocitelor. Dinamica insidioasă sub influența tratamentului antituberculos standard explică rata înaltă a evoluției nefavorabile a bolnavilor de tuberculoză severă; datele sunt prezentate în Tabelul 3.14.

Tabelul 3.14. Indicatori ai rezistenței preimune ($M \pm ES$)

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
CD16 %	12,1±0,51	15,9±0,49	14,9±0,55	15,0±0,65	10,0±0,63◆■
AHTC CH ₅₀	59,8±1,56	50,2±1,32●	55,5± 1,74◆	55,6±1,96	67,8±1,92◆■
C3 g/l	1,2±0,06	1,58±0,114●	0,97±0,049◆	1,22±0,108	0,65±0,042◆■
C4 g/l	0,5±0,02	0,84±0,044●	0,63±0,024◆	0,70±0,053●■	0,41±0,033◆
VSHmm/oră	4,6±0,20	43,0±2,43●	32,5±2,79◆	36,7±4,05●	18,6±3,75◆■

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-terazolium (NBT) (Tabelul 3.15), până la tratament a fost mai redusă la bolnavii lotului de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu lotul martor, apreciindu-se o valoare cvasinormală obținută în lotul de studiu II. Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după numărul fagocitar (NF), până la tratament a fost veridic mai scăzută la bolnavii lotului de studiu I ($p < 0,001$) decât la cei din lotul martor, apreciindu-se și o valoare normală în lotul de studiu II. Postcurativ numărul neutrofilelor capabile să fagociteze a crescut în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu II ($p < 0,001$) față de lotul studiu I ($p < 0,05$). Activitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după indicele fagocitar (IF), până la tratament a fost practic normală în lotul de studiu II și nesemnificativ mai mare față de lotul de studiu I. Postcurativ indicatorul a crescut în ambele loturi, însă mai exprimat în lotul de studiu II ($p < 0,01$) decât în lotul de studiu I ($p < 0,05$).

Evaluând cantitativ elementele celulare ale sistemului reticulo-endotelial, am constatat o pondere mărită a monocitelor la bolnavii ambelor loturi comparativ cu lotul martor, însă mai evident în lotul de studiu II ($p > 0,001$), comparativ cu lotul de studiu I ($p < 0,01$). Postcurativ a fost apreciată majorarea ușoară a numărului lor în lotul de studiu I, iar în lotul de studiu II a fost remarcată reducerea semnificativă ($p < 0,05$) și restabilirea valorilor normale. În consecință, a fost constatat un număr semnificativ mai mic postcurativ în lotul de studiu II ($p < 0,05$). Deci, sistemul reticulo-endotelial apreciat cantitativ și calitativ prin ponderea monocitelor, numărul și indicele fagocitar, rezultatele testului NBT a fost caracterizat printr-o deficiență mai severă în lotul de studiu I, în consecință fiind demonstrată o dinamică mai vie în același lot, datorită gradului mai mare al perturbărilor imune inițiale. Datele sunt expuse în Tabelul 3.15.

Tabelul 3.15. Caracteristica sistemului fagocitar ($M \pm ES$)

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
Monocite %	6,5±0,22	8,9± 0,82●	10,6±0,76	11,2±0,97●	8,3±0,68♦
NBT u.c.	0,14±0,006	0,11±0,005●	0,13±0,005	0,14±0,009■	0,18±0,006♦■
NF %	76,9±0,86	68,1±1,69●	73,1±1,69♦	78,5±1,35●■	87,0±1,74♦■
IF u.c	4,61±0,17	4,6±0,13	5,0±0,14♦	5,0±0,19●	5,8±0,17♦■

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.

Ponderea cantitativă a limfocitelor T în ambele loturi a fost diminuată la un grad similar de concludentă, 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 transformare blastică la fitohemaglutinină precurativ a fost diminuată în ambele loturi ($p<0,001$). La finele fazei intensive activitatea funcțională a crescut în ambele loturi, însă mai evident în lotul de studiu II ($p<0,001$) față de lotul studiu I ($p<0,05$). Apreciind precurativ subpopulația T-helper, a fost identificată o creștere a indicatorului în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu I ($p<0,01$) față de lotul de studiu II ($p<0,05$). Faza intensivă a tratamentului a determinat creșterea în continuare a indicatorului, însă mai evident în lotul de studiu II ($p<0,01$) față de lotul de studiu I ($p<0,05$). Subpopulația T supresor a fost diminuată similar în ambele loturi ($p<0,001$). Analiza dinamicii curative a constatat o creștere nesemnificativă a indicatorului, mai evidentă fiind în lotul de studiu II față de lotul de studiu I (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Caracteristica imunității celulare ($M \pm ES$)

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
Limfocite %	36,1±0,33	17,2±0,99●	24,9±1,19♦	23,3±1,12●■	33,8±1,49♦■
CD3 %	67,4±0,53	53,5±0,65●	55,8±0,89♦	57,3±1,52●	63,7±1,59♦■
CD4 %	38,3±0,59	40,5±0,44	42,0±0,61	40,9±1,11●■	45,9±1,46♦■
CD8 %	29,6±0,75	13,0±0,63●	13,7±0,67	16,4±1,43●■	17,8±1,30■
TTBL cu PHA %	79,9±1,16	56,4±1,08●	60,5±1,50♦	62,1±1,62●	70,3±0,87♦■

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

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

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

Ponderea procentuală a subpopulației limfocitare CD20 a fost crescută la același grad de concludentă în ambele loturi față de lotul martor ($p<0,001$). Dinamica curativă a demonstrat reducerea indicatorului, însă mai importantă în lotul de studiu I ($p<0,05$) față de lotul de studiu II ($p<0,001$). Titrul IgG s-a constatat a fi similar mărit în ambele loturi față de lotul martor ($p<0,001$), postcurativ, reducându-și valoarea similar în ambele loturi ($p<0,05$). Astfel, atât

precurativ, cât și postcurativ, a fost apreciat un nivel mai mare în lotul de studiu I, față de lotul de studiu II ($p < 0,001$ pre- și $p < 0,01$ postcurativ). O dinamică aproximativ similară s-a constatat și pentru celelalte imunoglobuline. Titrul IgA s-a constatat a fi similar mărit în ambele loturi față de lotul martor ($p < 0,001$), iar postcurativ, deși 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 s-a constatat a fi mai mare față de lotul martor ($p < 0,001$), iar în cel de studiu II s-a menținut în limitele normei. Postcurativ indicatorul s-a redus în ambele loturi ($p < 0,05$). Comprând loturi, am apreciat că atât precurativ, cât și postcurativ titrul a fost mai mare în lotul de studiu II ($p < 0,01$ pre- și $p < 0,001$ postcurativ). Deci, nivelele mai înalte ale imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM demonstrează hiperreactivitatea răspunsului imun umoral în tuberculoza cu evoluție severă, iar rigiditatea indicatorilor sub acțiunea tratamentului se reflectă asupra rezultatului terapeutic. Concentrația serică a anticorpilor naturali a fost semnificativ diminuată în ambele loturi ($p < 0,001$) față de lotul martor. Postcurativ s-a apreciat o dinamică pozitivă prin creșterea valorii, însă mai evident în lotul de studiu II ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de studiu I ($p < 0,05$), menținându-se o discrepanță statistic semnificativă între loturi ($p < 0,05$) (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Indicatori ai imunității umorale ($M \pm ES$)

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
CD-20 %	12,3±0,27	16,4±0,40●	14,9±0,60◆	14,6±0,55●■	8,8±0,56◆■
IgG g/l	12,3±0,27	18,7±0,39●	17,2±0,45◆	16,7±0,36●■	15,4±0,33◆■
IgA g/l	2,6±0,10	3,5±0,08●	3,3±0,09	3,4±0,12●	3,1±0,11◆
IgM g/l	1,4±0,06	1,8±0,08●	1,6±0,06	1,5±0,07●■	1,3±0,07◆■
AN ln titru	2,5±0,08	1,5±0,09●	1,8±0,13	1,6±0,09●■	2,3±0,15◆■

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

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

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

Cantitatea eozinofilelor a fost semnificativ mai mare în lotul de studiu I ($p > 0,05$) și nesemnificativ mai mare în lotul de studiu II, comparativ cu lotul martor. Postcurativ, în lotul de studiu I a fost apreciată o creștere semnificativă a cantității eozinofilelor ($p > 0,05$), iar în lotul de studiu II acestea s-au menținut la un nivel stabil. Deci, perturbările concludente ale numărului eozinofilelor în lotul de studiu I s-au extins asupra evoluției severe a tuberculozei pulmonare. Cantitatea bazofilelor nu s-a diferențiat de cea a persoanelor sănătoase. 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 acest indice s-a redus în ambele loturi, însă pragul statistic l-a atins doar în lotul de studiu II ($p < 0,05$). Luând în calcul indicatorul matematic al alergiei, definit ca indice leucocitar al alergiei, s-a constatat o valoare

diferențiată în ambele loturi, comparative cu lotul martor, totuși concludent mai mare doar în lotul de studiu I ($p < 0,01$). Postcurativ a fost constatată reducerea indicatorului în ambele loturi, însă veridicitatea a atins-o doar lotul de studiu I ($p < 0,001$). Datele obținute denotă o alergizare mai importantă a bolnavilor lotului de studiu I, comparativ cu cei din lotul de studiu II (Tabelul 3.18).

Raportul limfocitar relativ CD4/CD8 a fost semnificativ crescut în ambele loturi, însă mai exprimat în lotul de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de studiu II ($p < 0,01$). Deci, atât titrul înalt al IgE, eozinofilia periferică și indicele limfocitar CD4/CD8, ajustate la indicatorul mărit al alergiei (ILA), au demonstrat că hipersensibilizarea pronunțată a lotului bolnavilor cu evoluție severă atât înaintea inițierii, cât și la finele fazei intensive este o particularitate definitorie a acestui lot (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Indicatori ai expresivității reacțiilor alergice ($M \pm ES$)

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
Eozinofile %	$1,8 \pm 0,20$	$3,3 \pm 0,68^{\bullet}$	$5,4 \pm 0,72^{\blacklozenge}$	$3,3 \pm 0,59^{\bullet}$	$3,4 \pm 0,93$
Bazofile %	$0,2 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,07$	$0,2 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,10$
IgEIU/ml	$17,4 \pm 1,28$	$230 \pm 36,3^{\bullet}$	$177 \pm 35,0$	$242 \pm 40,7^{\bullet}$	$124 \pm 28,6^{\blacklozenge}$
CD4/CD8 u.c.	$1,3 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,21$	$3,3 \pm 0,19$	$3,3 \pm 0,65$	$3,0 \pm 0,36$
ILA u.c.	$0,88 \pm 0,415$	$1,3 \pm 0,19^{\bullet}$	$0,5 \pm 0,07^{\blacklozenge}$	$0,7 \pm 0,11^{\blacksquare}$	$0,4 \pm 0,07^{\blacklozenge\blacksquare}$

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

$\blacklozenge$ —diferență statistic semnificativă între loturi înainte și tratamentul intensiv;

$\blacksquare$ —diferență statistic semnificativă între lotul de studiu I și lotul de studiu II.

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 martorul ($p < 0,001$), fiind determinată o diferență concludentă între loturi ($p < 0,05$). Dinamica curativă a demonstrat creșterea sensibilizării în ambele loturi, însă mai evident în lotul de studiu II ($p < 0,01$) comparativ cu lotul de studiu I ($p < 0,05$). Concluziv stabilim că imunitatea celulară specifică la PPD-L deprimată mai important în lotul de studiu I, comparativ cu lotul de studiu II, 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 ($p < 0,001$). Postcurativ s-a constatat o creștere a indicatorului în ambele loturi, însă mai important în cel de studiu II ($p < 0,01$), comparativ cu lotul de studiu I ($p < 0,05$). 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 martor ($p<0,05$) și față de lotul de studiu I ($p<0,05$). A fost apreciată o dinamică de majorare a sensibilizării postcurative în același lot ($p<0,05$), ceea ce denotă o reabilitare imună optimă a bolnavilor cu procese infecțioase limitate. Un tablou similar a fost obținut și cu privire la sensibilizarea limfocitară la antigenii streptococici. În lotul de studiu I au fost obținute rezultate cvasinormale, fără modificări veridice postcurative. În lotul de studiu II bolnavii au manifestat o hipersensibilizare statistic veridică comparativ cu lotul de studiu I ($p<0,05$), fără a se demonstra o diferență statistică față de 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 ($p<0,01$). În lotul de studiu II nu au fost obținute diferențe concludente față de lotul martor, față de celălalt lot și nici postcurativ (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.19. 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 și după tratamentul intensiv;

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

Sintetic apreciem că tuberculoza pulmonară cu evoluție severă este determinată de o imunitate celulară sever deprimată, o hipersensibilizare la antigenii micobacterieni cu diminuarea anticorpilor antituberculoși circulanți și hiposensibilizarea la antigenii bacterieni nespecfici. În pofida tuturor măsurilor de optimizare rezultatul terapeutic dinamic curativ lent nu a permis atingerea valorilor normale.

În concluzie: Rezultatele obținute au confirmat că loturile pot fi suprapuse și comparate. Apartenența demografică a determinat predominarea bolnavilor din mediul rural în ambele loturi. Socioeconomic s-a determinat predominarea persoanelor neangajate în câmpul de muncă, persoanelor solitare, cu condiții de trai nesatisfăcătoare, cu particularități epidemiologice agravante în lotul bolnavilor de tuberculoză severă. Rata deprinderilor nocive a fost mare în ambele loturi. Contactul tuberculos, identificat la fiecare al treilea pacient investigat demonstrează pericolul, la care pacienții expun comunitatea generală și familia. Managementul cazului de tuberculoză demonstrează utilizarea redusă a căii active de depistare în ambele loturi, fapt ce subînțelege activitatea nesatisfăcătoare a asistenței medicale primare în

cadrul grupurilor de risc. Cantitatea leucocitelor a fost semnificativ mai înaltă în lotul bolnavilor de tuberculoză cu evoluție severă, și-a redus ponderea mai puțin evident, comparativ cu lotul bolnavilor cu o evoluție favorabilă, iar în lotul de bolnavi cu evoluție favorabilă valorile comparativ mai puțin majorate s-au redresat la nivelul optim în cursul aceleiași cure de tratament antituberculos. Prezența elementelor celulare tinere și diminuarea lentă a ponderii lor sub acțiunea tratamentului standard demonstrează calitatea de marker a intoxicației endogene severe. Totuși, optimizarea optimă postcurativă a indicatorilor cantitativi ai intoxicației endogene (indicii Kalf-Kalif, Ostrovski, Vasiliev) nu s-a confirmat prin nivelul seric restant înalt al complexelor imune cu masă moleculară mică, medie și mare. Aceste rezultate demonstrează persistența intoxicației endogene mai exprimate în lotul bolnavilor de tuberculoză severă, comparativ cu cea a bolnavilor cu evoluție favorabilă. Deficiența imunității nespecifice, care a caracterizat evoluția severă a tuberculozei, s-a manifestat prin diminuarea severă a ponderii limfocitelor natural killer CD16, reducerea activității funcționale a complementului, diminuarea concentrației anticorpilor naturali, creșterea nivelului seric al fracțiilor C3 și C4 ale complementului, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și dinamica lentă spre optimizarea sub acțiunea tratamentului antituberculos. Indicatorii sistemului reticulo-endotelial care au evaluat calitățile funcționale ale sistemului macrofagal au determinat perturbări importante apreciate prin: creșterea ponderii monocitelor, diminuarea rezultatului de reducere a sării de nitro-blue-tetrasoliu de către macrofage, reducerea numărului și indicelui fagocitar. Imunitatea celulară evaluată prin ponderea numerică a limfocitelor T și subpopulațiilor sale au demonstrat o imunodeficiență severă, care în pofida intervențiilor terapeutice nu s-au reabilitat la valori normale. Hipersensibilizarea limfocitară la antigenii tuberculinici, care a crescut sub influența tratamentului antituberculos, a definit specificitatea infiltratului tuberculos. Ponderea crescută a limfocitelor B, imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM demonstrează hiperreactivitatea răspunsului imun umoral, care explică extensia leziunilor parenchimotoase pulmonare, reflectându-se asupra rezultatului terapeutic nesatisfăcător. Titrul înalt al IgE, eozinofilia periferică și indicele limfocitar CD4/CD8 mărit, ajustați la indicatorii măriți ai alergiei, au demonstrat că hipersensibilizarea pronunțată a lotului bolnavilor cu evoluție severă atât înaintea inițierii, cât și la finele fazei intensive, au fost apreciați ca o particularitate definitorie a acestui lot. Analizând datele clinico-paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative este rațional a defini tuberculoza pulmonară infiltrativă cu evoluție severă prin: manifestări de impregnare infecțioasă (febra $>39^{\circ}\text{C}$, vomă, astenie), manifestări de insuficiență respiratorie (dispnee, FR $>22/\text{min.}$), manifestări cardiovasculare (TA $<90/60\text{ mm/Hg}$, FCC $>120/\text{min.}$), manifestări neurologice, afectare pulmonară extinsă, complicații (pleurezie, hemoptizie,

distrucții pulmonare). Iar tuberculoza pulmonară infiltrativă limitată se caracterizează prin: afectarea țesutului pulmonar până la 2 segmente (astenie, subfebrilitate sau asimptomatic).

3.7. Concluzie la capitolul 3

1. Sexul masculin și vârsta tânără reprezintă factorii biologici care au predominat în lotul de tuberculoză limitată. Deprinderile nocive și factorii de risc sunt cauza esențială de dezvoltare a tuberculozei pulmonare.
2. Limitarea procesului specific a constat în localizarea uni sau bisegmentară a tuberculozei.
3. Statutul economic precar, nivelul educațional scăzut, deprinderile nocive, particularitățile epidemiologice agravante au predispus la tuberculoză pulmonară.

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

4.1. Aspecte de diferențiere a tuberculozei pulmonare cu evoluție severă și pneumonie 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 tuberculoză 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 și 32 ($24,80 \pm 3,80\%$) de femei, iar în cel de control 2 – 41 ($63,07 \pm 5,98\%$) de bărbați și 24 ($36,92 \pm 5,98\%$) de femei, cu același prag de semnificație statistică ($p < 0,01$). Caracteristica în funcție de sexul pacienților a fost practic similară în loturile studiate.

În funcție de locul de trai, am constatat o predominare majoritară a pacienților din mediul rural în lotul de control 2, 54 ($83,07 \pm 4,65\%$) de bolnavi, comparativ cu doar 77 ($59,69 \pm 4,31\%$) de bolnavi în lotul de studiu I ($p < 0,001$). În lotul de studiu I au predominat pacienții din mediul urban, 52 ($40,31 \pm 4,31\%$) de bolnavi, comparativ cu 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) bolnavi din lotul de control 2 ($p < 0,001$). Această constatare demonstrează accesibilitatea redusă a serviciilor medicale oferite în mediu rural și aglomerarea surselor de infecție tuberculoasă în grupurile populaționale urbane; datele sunt prezentate în Figura 4.1.

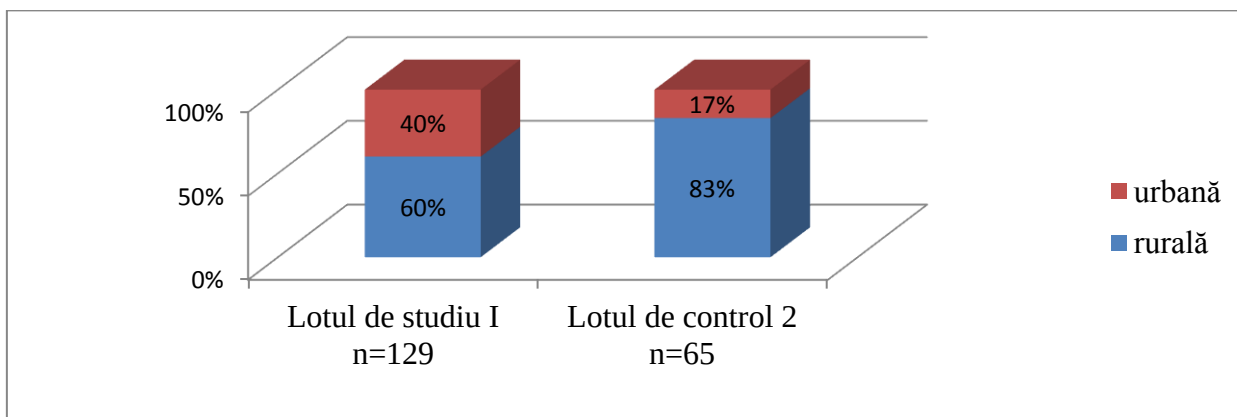


Figura 4.1. Distribuția cazurilor de pneumonie după mediul de reședință (%).

Analizând ponderea bolnavilor defavorizați social prin categorisirea lor în funcție de antrenarea în câmpul muncii, am constatat că persoanele neangajate, respectiv fără poliță de asigurare medicală obligatorie, au predominat în lotul de studiu I în 109 ($84,49 \pm 3,18\%$) cazuri, comparativ cu 38 ($58,46 \pm 6,11\%$) de cazuri în lotul de control 2, iar persoanele angajate au predominat în lotul de control 2, 27 ($41,53 \pm 6,11\%$) de cazuri față de 20 ($15,50 \pm 3,18\%$) de cazuri în lotul de studiu I, la același gradient de semnificație statistică ($p < 0,001$). Această constatare

demonstrează inaccesibilitatea serviciilor de asistență medicală primară a bolnavilor de tuberculoză, din cauza lipsei poliței de asigurare obligatorie la majoritatea acestora; datele sunt prezentate în Tabelul 3.23. Conform ocupației de bază, am constatat că muncitorii calificați au predominat în lotul de studiu I în 34 ($26,35 \pm 3,87\%$) de cazuri față de lotul de control 2 – 30 ($46,15 \pm 6,18\%$) de cazuri, la același grad de concludență au fost înregistrate și persoanele pensionate din lotul de control 2 – 10 ($15,38 \pm 4,47\%$) cazuri, comparativ cu 6 ($4,65 \pm 1,85\%$) cazuri în lotul de studiu I.

Concluzionăm că nivelul educațional optim, pensionarii au predominat în lotul bolnavilor cu pneumonii severe. Muncitorii necalificați au predominat în lotul de studiu I, 54 ($41,86 \pm 4,34\%$) de cazuri față de 14 ($21,53 \pm 5,09\%$) cazuri în lotul de control 2, funcționarii au predominat în lotul de control 2: 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri față de 4 ($3,10 \pm 1,52\%$) cazuri în lotul de studiu I, cu același grad de concludență ($p < 0,001$).

Așadar, persoanele cu un statut socioeconomic scăzut sunt predispuse dezvoltării tuberculozei severe, iar cei cu un nivel de trai mediu suferă mai frecvent pneumonii cu evoluție severă. Vârsta înaintată reprezentată prin grupul numeros al pensionarilor demonstrează necesitatea vigilenței clinice în acest grup populațional.

Constatarea nivelului educațional a demonstrat o repartitie similară între loturi. Totuși, s-a observat tendința de predominare a pacienților cu studii medii incomplete în lotul de studiu I, 40 ($31,00 \pm 4,07\%$) de cazuri față de 14 ($21,53 \pm 5,09$) cazuri în lotul de control 2 și a pacienților cu studii primare, 31 ($24,03 \pm 3,76\%$) de cazuri față de 10 ($15,38 \pm 4,47\%$) cazuri în lotul de control 2, fapt ce denotă nivelul scăzut al educației de igienă sanitară.

În lotul de control 2 s-a constatat predominarea pacienților cu studii superioare în 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri, comparativ cu 4 ($3,10 \pm 1,52\%$) cazuri în lotul de studiu I; datele sunt prezentate în Figura 4.2.

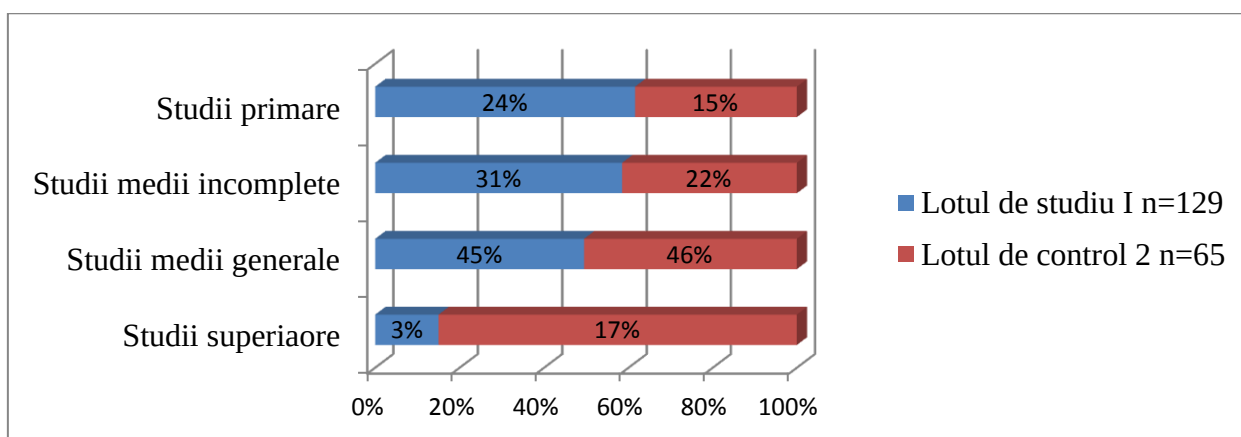


Figura 4.2. Repartiția cazurilor în funcție de nivelul educațional (%).

Pacienții cu un nivel de trai satisfăcător au predominat în lotul de control 2, 64 ($98,46 \pm 1,52\%$) de cazuri, comparativ cu doar 50 ($38,76 \pm 4,29\%$) de cazuri în lotul de studiu I, ($p < 0,001$) și la același nivel de concludență pacienții cu un nivel de trai nesatisfăcător au predominat în lotul de studiu I, 79 ($61,24 \pm 4,29\%$) de cazuri și doar 2 ($3,07 \pm 2,14\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p < 0,001$). În lotul de studiu I au predominat pacienții fără loc de trai stabil, 12 ($9,30 \pm 2,55\%$) cazuri ($p < 0,001$). Referitor la apartenența la anumite grup de risc sporit de îmbolnăvire, am constatat că acestea au predominat la același grad de concludentă statistică ($p < 0,001$) în lotul bolnavilor de tuberculoză: migranții au constituit 44 ($34,10 \pm 4,17\%$) de cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri în lotul de control 2, fumătorii au constituit 87 ($67,44 \pm 4,12\%$) de cazuri în lotul de studiu I față de 16 ($24,61 \pm 5,34\%$) cazuri în lotul de control 2, consumatorii cronici de alcool au constituit 60 ($46,51 \pm 4,39\%$) de cazuri față de 6 ($9,23 \pm 3,59\%$) cazuri în lotul de control 2 și bolnavii de alcoolism cronic – 24 ($18,60 \pm 3,42\%$) de cazuri față de 3 ($4,61 \pm 2,60\%$) cazuri în lotul de control 2. Persoanele care au fost încarcerate în instituții penitenciare au fost identificate doar în lotul de studiu I, 7 ($5,42 \pm 1,99\%$) cazuri ($p < 0,05$), iar utilizatori de droguri intravenoase s-au depistat într-un număr redus în ambele loturi, în lotul de studiu I, 3 ($2,32 \pm 1,32\%$) cazuri, comparativ cu 1 ($1,53 \pm 1,52\%$) caz în lotul de control 2 ($p > 0,05$). În funcție de statutul matrimonial, diferențiat în categorii conform celor expuse anterior, am observat că persoanele solitare, inclusiv celibatarii, au predominat în lotul de studiu I, 38 ($29,45 \pm 4,01\%$) de cazuri și 7 ($10,76 \pm 3,84\%$) cazuri în lotul de control 2, tablou asemănător și cu cel al persoanelor divorțate, 18 ($13,95 \pm 3,05\%$) cazuri comparativ cu 1 ($1,53 \pm 1,52\%$) caz în lotul de control 2, atingând același prag statistic ($p < 0,001$). Persoanele căsătorite au predominat în lotul de control 2, 51 ($78,46 \pm 5,09\%$) de cazuri față de 68 ($52,71 \pm 4,39\%$) de cazuri în lotul de studiu I, la un prag statistic înalt ($p < 0,001$).

Deci, bolnavii cu statut civil de persoană divorțată au predominat în lotul de studiu I, 18 ($13,95 \pm 3,05\%$) cazuri față de 1 ($1,53 \pm 1,52\%$) caz în lotul de control 2, cu prag statistic înalt ($p < 0,001$). Bolnavii cu statut văduv a fost în număr redus, 5 ($3,87 \pm 1,69\%$) cazuri în lotul de studiu I și 6 ($9,23 \pm 3,59\%$) cazuri în lotul de control 2, nu au atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$); datele sunt prezentate în Figura 4.3.

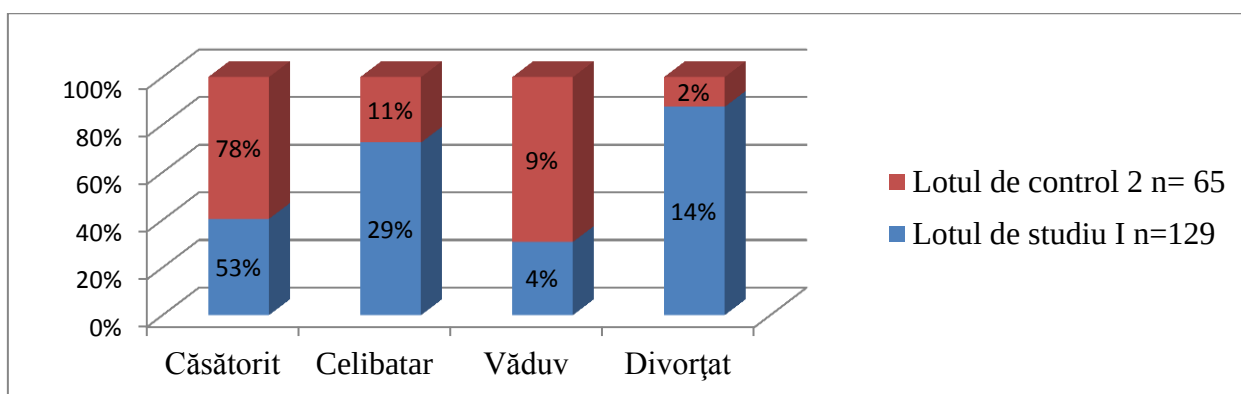


Figura 4.3. Repartiția cazurilor în funcție de statutul civil al bolnavilor (%).

Un factor de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză reprezintă contactul tuberculos, care s-a stabilit la o treime dintre bolnavii lotului de studiu I, 43 ($33,33 \pm 4,15\%$) de pacienți și 33 ($25,58 \pm 3,84\%$) de pacienți au provenit din focar epidemic de TB. În lotul de control 2 nu s-a constatat nici contact cu sursă de infecție tuberculoasă și niciun pacient n-a provenit din focar epidemic de tuberculoză.

Sinteza rezumativă a particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și civile ale bolnavilor cu pneumonie cu evoluție severă și tuberculoză pulmonară a demonstrat că pacienții de sex masculin și cu vârstă înaintată au fost înregistrați în ambele loturi. Statutul economic de persoană neangajată a predominat la bolnavii de tuberculoză. În lotul cu tuberculoză pulmonară severă ocupațiile de bază ale persoanelor investigate le-au reprezentat mai frecvent muncile necalificate, iar la bolnavii cu pneumonie severă muncile calificate. Majoritatea dintre acești bolnavi au un nivel educațional minim. Statutul civil de persoană căsătorită s-a evidențiat într-o proporție majoritară la bolnavii lotului cu pneumonii. Grupul migranților a predominat în lotul bolnavilor de tuberculoză. Deprinderile nocive, precum consumul cronic de alcool și fumatul activ, au predominat în lotul cu tuberculoză. Este necesar de a menționa că indicatorii, precum contactul tuberculos și apartenența la focar epidemic de tuberculoză, nu au fost regăsiți la bolnavii cu pneumonii comunitare investigați.

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

Studiind managementul cazului, am constatat că nu există nicio diferență semnificativă între personalul medical calificat care a identificat și diagnosticat bolnavii de pneumonie sau pe cei cu tuberculoză. Majoritatea dintre aceștia au apelat la serviciile medicale primare, 95 ($73,64 \pm 3,87\%$) de bolnavi ai lotului de studiu I și 51 ($78,46 \pm 5,09\%$) de bolnavi ai lotului de control 2. Specialistul pneumoftiziolog a confirmat mai frecvent diagnosticul de pneumonie comunitară severă în 14 ($21,53 \pm 5,09\%$) cazuri decât cel de tuberculoză în 13 ($10,07 \pm 2,65\%$) cazuri, însă pragul de semnificație statistică nu a fost atins. O particularitate distinctă este durata

de evoluție a simptomatologiei evocatoare. Astfel, o simptomatologie severă cu o durată de până la 7 zile a predominat în lotul pneumoniilor comunitare, 61 ($93,84 \pm 2,98\%$) de cazuri, iar o simptomatologie cu o durată de mai mult de 1 lună a predominat în lotul bolnavilor cu tuberculoză, 110 ($85,27 \pm 3,12\%$) cazuri. Repartizarea pacienților conform motivelor apelării la serviciile medicale specializate a demonstrat că febra fără răspuns clinic la medicația simptomatică a predominat în lotul de control 2 – 54 ($83,07 \pm 4,65\%$) de cazuri, comparativ cu 26 ($24,07 \pm 4,11\%$) de cazuri în lotul de studiu I, la un grad înalt de concludență. Deși celelalte semne clinice au avut tendința să predomine în lotul de studiu I, pragul de concludență nu a fost atins. Deci, hemoptiziile au determinat adresarea la medic a 14 ($12,96 \pm 3,23\%$) bolnavi în lotul de studiu I, față de 4 ($3,20 \pm 1,57\%$) bolnavi în lotul de control 2. Tusea a fost caracteristică bolnavilor în ambele loturi, 60 ($55,55 \pm 4,78\%$) de cazuri în lotul de studiu I și 77 ($61,60 \pm 4,35\%$) de cazuri în lotul de control 2. Dureri toracice au acuzat la adresare doar un număr restrâns de pacienți, 8 ($7,40 \pm 2,52\%$) bolnavi în lotul de studiu I, comparativ cu 2 ($1,60 \pm 1,12\%$) bolnavi în lotul de control 2; datele sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Repartizarea bolnavilor conform diagnosticului și acuzelor (abs.,%)

Indicatori	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de control 2 (n = 65)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
Medic de familie	95	$73,64 \pm 3,87$	51	$78,46 \pm 5,09$	$>0,05$
Pneumolog	13	$10,07 \pm 2,65$	14	$21,53 \pm 5,09$	$>0,05$
Precoce	19	$14,72 \pm 3,12$	61	$93,84 \pm 2,98$	$<0,001$
Tardivă	110	$85,27 \pm 3,12$	4	$6,15 \pm 2,98$	$<0,001$
Tuse	129	100	65	100	$>0,05$
Febră	26	$24,07 \pm 4,11$	54	$83,07 \pm 4,65$	$<0,001$
Hemoptizii	14	$12,96 \pm 3,23$	4	$3,20 \pm 1,57$	$>0,05$
Dureri toracice	8	$7,40 \pm 2,52$	2	$1,60 \pm 1,12$	$>0,05$
Altele	-	-	7	$10,76 \pm 3,84$	$>0,05$

Deoarece severitatea stării clinice a fost criteriul de selecție a pacienților în aceste loturi, grupurile de pacienți distribuite conform gradului de perturbare nu s-au diferențiat între loturi. Deși s-a evidențiat tendința unei stări generale mai severe în lotul de control 2, pragul de semnificație statistică nu a fost atins. Respectiv, starea clinică medie a bolnavilor a predominat nesemnificativ în lotul de studiu I, 31 ($24,03 \pm 3,76\%$) de cazuri și, respectiv, 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri în lotul de control 2. În lotul de control 2 au predominat bolnavii în stare gravă, 33 ($50,76 \pm 6,20\%$) de cazuri și extrem de gravă în 21 ($32,30 \pm 5,80\%$) de cazuri, comparativ cu 53 ($41,08 \pm 4,33\%$) și respectiv 45 ($34,88 \pm 4,19\%$) de cazuri în lotul de studiu I. Deci, gravitatea stării generale este o particularitate definitorie a evoluției severe a pneumoniei comunitare; datele sunt prezentate în Figura 4.4.

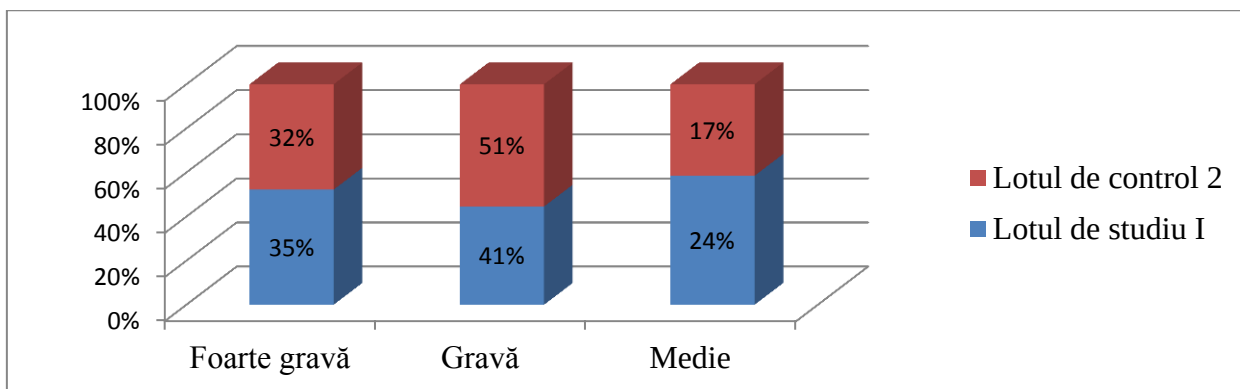


Figura 4.4. Repartizarea cazurilor după starea generală a bolnavilor (%).

Diferențierea aspectelor clinice a determinat o prezență similară a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar la întreg contingentul ambelor loturi, 129 (100%) de cazuri în lotul de studiu I și 65 (100%) de cazuri în lotul de control 2. Anumite componente ale sindromului de intoxicație au fost similar repartizate între loturi, precum astenia – 129 (100%) de cazuri în lotul de studiu I și 65 (100%) de cazuri în lotul de control 2, inapetența – 114 ($88,37 \pm 2,82\%$) cazuri în lotul de studiu I și 53 ($81,53 \pm 4,81\%$) de cazuri în lotul de control 2. Scăderea ponderală ca indicator al persistenței sindromului de intoxicație s-a constatat la majoritatea pacienților cu tuberculoză pulmonară – 109 ($84,496 \pm 3,18\%$) cazuri și doar la o mică parte dintre cei cu pneumonie – 8 ($12,30 \pm 4,07\%$) cazuri. Transpirațiile profuze ca un component al sindromului de intoxicație tuberculoasă s-au identificat la fiecare al doilea pacient al lotului de studiu I – 76 ($58,91 \pm 4,33\%$) de bolnavi, și doar la o mică parte din lotul de control 2, în 16 ($24,61 \pm 5,34\%$) cazuri, atingând un prag înalt de semnificație statistică ($p < 0,001$). Febra ca indicator al unui proces infecțios acut și indicator al severității a predominat în lotul de control 2 în 54 ($83,07 \pm 4,85\%$) de cazuri, comparativ cu 26 ($20,15 \pm 3,53\%$) de cazuri în lotul de studiu, pe când subfebrilitatea s-a constatat într-o proporție similară în ambele loturi, 11 ($8,52 \pm 2,45\%$) cazuri în lotul de studiu I și 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri în lotul de control 2. Explicăm prezența subfebrilității în lotul de control 2 ca o febră combătută de antibioterapie și antipiretice, iar în lotul de studiu I ca indicator al intoxicației tuberculoase. Referitor la componentele sindromului bronhopulmonar, am constatat prezența semnelor clinice aferente la întregul contingent de bolnavi ai ambelor loturi. Repartiția componentelor acestuia nu a demonstrat diferențe semnificative între loturi, fapt ce denotă că aparatul respirator răspunde cvasiidentice în orice afecțiune bronhopulmonară. Deci, tusea s-a constatat la întregul contingent de bolnavi. Expectoratiile seromucoase s-au identificat într-o proporție similară în ambele loturi, în lotul de studiu I în 40 ($31,00 \pm 4,07\%$) de cazuri și în lotul de control 2 – 19 ($29,23 \pm 5,64\%$) cazuri, expectorațiile mucopurulente au predominat în lotul de control 2 în 46 ($70,76 \pm 5,64\%$) de cazuri și în 75 ($58,14 \pm 4,38\%$) de cazuri în lotul de studiu I, durerea toracică s-a constatat similar în 8

(6,20±2,12%) cazuri în lotul de studiu I și în 3 (4,61±2,60%) cazuri în lotul de control 2, hemoptiziile au fost stabilite în 14 (10,85±2,73%) cazuri în lotul de studiu I și în 5 (7,69±3,30%) cazuri în lotul de control 2. Este necesar de menționa că hemoptiziile în tuberculoză au avut aspectul unor filamente de sânge proaspăt integrate în spută, iar în pneumonie aspectul unei spute ciocolății. Este importantă ponderea bolnavilor cu dispnee în lotul de control 2, 59 (90,76±3,59%) de cazuri, comparativ cu 95 (73,64±3,87%) de cazuri în lotul de studiu I. Această constatare devine o particularitate evidentă a lotului cu pneumonii severe. Diferențiind gradul dispneei conform criteriilor MRC, am observat că dispneea la efort fizic de urcare în pantă a predominat semnificativ în lotul de studiu I în 45 (47,36±5,12%) de cazuri, comparativ cu 6 (10,16±3,93%) cazuri, dispneea la mers de 100 m a predominat în lotul de control 2 în 39 (66,10±6,16%) de cazuri față de 40 (42,10±5,06%) de cazuri în lotul de studiu I, iar dispneea de repaus a predominat în același lot în 20 (33,89±6,16%) de cazuri, comparativ cu 10 (10,52±3,14%) cazuri. Indicatorii au fost diferiți la același prag de semnificație statistică, $p<0,001$; datele sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Spectrul simptomatologiei clinice (abs.,%)

Semne clinice	Lotul de studiu I (n=129)		Lotul de control 2 (n=65)		p
	n	P±ES (%)	n	P ± ES (%)	
Sdr. intoxicație	129	100	65	100	>0,05
Astenie	129	100	65	100	>0,05
Scădere ponderală	109	84,49±3,18	8	12,30±4,07	<0,001
Inapetentă	114	88,37±2,82	53	81,53±4,81	>0,05
Transpirații	76	58,91±4,33	16	24,61±5,34	<0,001
Febră	26	20,15±3,53	54	83,07±4,85	<0,001
Subfebrilitate	11	8,52±2,45	11	16,92±4,65	>0,05
Sdr. bronhopulmonar	129	100	65	100	>0,05
Tuse	129	100	65	100	>0,05
Expect. seromucoase	40	31,00±4,07	19	29,23±5,64	>0,05
Expect. mucopurulente	75	58,14±4,38	46	70,76±5,64	>0,05
Durere toracică	8	6,20±2,12	3	4,61±2,60	>0,05
Hemoptizii	14	10,85±2,73	5	7,69±3,30	>0,05
Dispnee	95	73,64±3,87	59	90,76±3,59	<0,01
Dispnee MRC4	45 din 95	47,36±5,12	6 din 59	10,16±3,93	<0,001
Dispnee MRC3	40 din 95	42,10±5,06	39 din 59	66,10±6,16	<0,001
Dispnee MRC2	10 din 95	10,52±3,14	20 din 59	33,89±6,16	<0,001

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 $p<0,01$. Spectrul patologiilor în lotul de control 2 este mai mare, fiind condiționat de vârsta mai înaintată a bolnavilor. Deși se atestă diferențe în repartiția pe grupuri nosologice între loturi, pragul semnificației statistice atinge doar câteva dintre acestea. Deci,

bolile cronice respiratorii nespecifice (BCRN cu includerea bronșitei cronice, BPCO) au predominat în lotul de studiu I în 19 ($20,43 \pm 4,18\%$) cazuri, comparativ cu 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p > 0,05$). Bolile aparatului gastrointestinal (BAGI cu includerea ulcerului gastroduodenal, gastritei cronice) au fost identificate într-o proporție similară, în 17 ($18,28 \pm 4,00\%$) cazuri în lotul de studiu I și 9 ($13,84 \pm 4,28\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p < 0,05$). Bolile hepatice cronice, precum hepatita cronică și ciroza hepatică au predominat nesemnificativ în lotul de control 2, în 12 ($18,46 \pm 4,81\%$) cazuri și 9 ($9,67 \pm 3,06\%$) cazuri în lotul de studiu I ($p > 0,05$). Bolile renale cronice, precum pielonefrita cronică au fost diagnosticate într-o proporție similară în 4 ($4,30 \pm 2,10\%$) cazuri în lotul de studiu I și 4 ($6,15 \pm 2,98\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p > 0,05$). Infecția HIV (B20) a predominat, însă nesemnificativ, în lotul cu tuberculoză, 5 ($3,87 \pm 1,69\%$) cazuri și 1 ($1,53 \pm 1,53\%$) caz în lotul de control 2 ($p > 0,05$). Am constatat că extinderea numerică a bolnavilor infectați cu HIV influențează cu precădere formele severe de tuberculoză, care reprezintă prima cauză de deces. O singură gravidă a fost diagnosticată cu pneumonie severă și 2 ($2,15 \pm 1,50\%$) bolnavi cu boli psihice (retard mental) în lotul de studiu I.

Diferențe concludente au fost constatate între ponderea bolnavilor cu diabet zaharat, 4 ($4,30 \pm 2,10\%$) cazuri în lotul de studiu I și 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p < 0,05$). Deci, perturbările endocrine determină imunosupresia secundară, ceea ce predispune spre o evoluție severă a pneumoniilor. Bolile cardiovasculare (în baza hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice) au predominat în același lot, în 12 ($18,46 \pm 4,81$) cazuri în lotul de control 2 față de 9 ($6,97 \pm 3,06\%$) cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,05$). Iar alcoolismul cronic, prin diagnostic confirmat, a predominat în lotul de studiu I în 28 ($21,70 \pm 3,63\%$) de cazuri și 6 ($9,23 \pm 3,59\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p < 0,01$).

Datele examenului obiectiv pulmonar a determinat o pondere majoritară a bolnavilor cu raluri crepitante în lotul de control 2 în 53 ($81,53 \pm 4,81\%$) de cazuri, comparativ cu 21 ($16,27 \pm 3,25\%$) de cazuri în lotul de studiu I, acestea fiind un semn obiectiv al afectării alveolare, iar ralurile subcrepitante, marker al prezenței secretului bronșic în căile aeriene mici, au predominat la bolnavii lotului de studiu I în 88 ($68,21 \pm 4,10\%$) de cazuri și 3 ($2,40 \pm 1,36\%$) cazuri în lotul de control 2. Ralurile sibilante au fost auscultate predominant în lotul de studiu I, 15 ($11,62 \pm 2,82\%$) cazuri în lotul de studiu I, comparativ cu 9 ($7,20 \pm 2,31\%$) cazuri în lotul de control 2 și la 3 ($2,32 \pm 1,32\%$) cazuri din lotul de studiu I s-au identificat doar raluri sibilante. Suflul amforic care denotă prezența unei cavități subiacent zonei de auscultație s-a constatat doar în lotul bolnavilor cu tuberculoză, în 2 ($1,60 \pm 1,12\%$) cazuri; datele sunt prezentate în Tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Datele examenului obiectiv al aparatului respirator (abs.,%)

Semne obiective	Lotul de studiu I (n=129)		Lotul de control 2 (n=65)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Raluri crepitante	21	16,27±3,25	53	81,53±4,81	<0,001
Raluri subcrepitante	88	68,21±4,10	3	2,40±1,36	<0,001
Raluri subcrepitante și sibilante	15	11,62±2,82	9	7,20±2,31	>0,05
Raluri sibilante	3	2,32±1,32	0	0	>0,05
Suflu amforic	2	1,60±1,12	0	0	>0,05

Examenul microbiologic al sputei la bolnavii cu patologii respiratorii infecțioase nespecifice oferă corectitudinea diagnosticului etiologic doar în 20-30% din cazuri. Am observat în lotul de control 2 o pondere mare a bolnavilor la care s-a izolat *Candida albicans* în 27 (41,53±6,12%) de cazuri, într-o proporție mai mică s-au izolat *Stafilococcus aureus* în 5 (7,69±3,31%) cazuri, *Streptococcus pneumonia* în 3 (4,61±2,61%) cazuri, *Klebsiella pneumoniae* în 3 (4,61±2,98%) cazuri, *Pseudomonas aeruginosa* în 2 (3,07±2,14%) cazuri, *Moraxella catarrhalis* în 2 (3,08±2,15%) cazuri, *Str.β hemolitic* în 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 comparație 1, drept urmare s-a confirmat diagnosticul etiologic la 4 (6,15±2,98%) cazuri. Așadar, analizând rezultatele studiului microbiologic, concluzionăm că identificarea agentului etiologic a fost posibilă mai frecvent concludent în lotul bolnavilor cu pneumonii severe în 28 (43,08±6,14%) de cazuri.

A fost determinat scorul PSI (Pneumonia Severity Index), astfel, riscul moderat a predominat în lotul de studiu I în 46 (35,65±4,21%) de cazuri, comparativ cu lotul de control 2 – 16 (24,61±5,34%) cazuri (p >0,05), 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).

Studiind aspectele radiologice, am constatat afectarea extinsă pe mai mult de 3 segmente ale 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. Comparând loturile, am observat că localizarea bilaterală a predominat semnificativ în lotul de studiu I, 120 (93,02±2,24%) și 35 (53,84±6,18%) de cazuri în lotul de control 2, iar localizarea unilaterală a predominat în lotul de control 2, 30

(46,15±6,18%) de cazuri și 9 (6,97±2,24%) cazuri în lotul de studiu I, la același prag statistic ($p < 0,01$). Opacități infiltrative de intensitate medie, de diferite dimensiuni, confluențe cu sectoare de distrucție au fost identificate la toți pacienții lotului de studiu I. În cadrul lotului de control opacități infiltrative segmentare s-au constatat la 53 (81,53±4,81%) de pacienți, iar de tip reticulo-nodular (semn al afectării interstițiale) la 12 (18,46±4,81%) pacienți. Distrucții parenchimatoase au fost stabilite la toți pacienții lotului de studiu I și doar la 2 (3,07±2,14%) pacienți ai lotului de control 2. Opacități micronodulare și nodulare de dimensiuni medii, indicator al diseminației canaliculare, s-au constatat la întreg lotul de studiu I și la niciun pacient al lotului de control 2. Deci, distrucția parenchimatoasă și diseminația au constituit particularitățile radiologice definitorii ale bolnavilor cu tuberculoză pulmonară. Fibroza pulmonară, semn radiologic al evoluției îndelungate a procesului inflamator, a fost înregistrată predominant 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, fără a atinge pragul de semnificație statistică. Aderențele pleurale au fost prezente mai frecvent la bolnavii din lotul de control 2, 15 (23,07±5,22%) cazuri și 10 (7,75±2,35%) cazuri în lotul de studiu I ($p < 0,05$), probabil din cauza antecedentelor infecțioase respiratorii predecesoare actualei pneumonii. 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; datele sunt prezentate în Tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Particularitățile radiologice și evolutive (abs.,%)

Semne radiologice	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de control 2 (n = 65)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
2 segmente	0	0	13	20,00±4,96	<0,001
≥ 3 segmente	129	100	52	80,00±4,96	<0,001
Unilateral	9	6,97±2,24	30	46,15±6,18	<0,01
Bilateral	120	93,02±2,24	35	53,84±6,18	<0,01
Infiltrație	129	100	65	100	>0,05
Distrucție	129	100	2	3,07±2,14	<0,001
Diseminație	129	100	0	0	<0,001
Fibroza pulmonară	32	24,80±3,80	11	16,92±4,65	>0,05
Aderențe pleurale	10	7,75±2,35	15	23,07±5,22	<0,05

Analizând evoluția tabloului radiologic sub acțiunea tratamentului, am constatat la finele fazei intensive a tratamentului o resorbție parțială a infiltratelor pulmonare mai frecventă în lotul de studiu I, 93 (72,09±3,94%) de cazuri față de 12 (18,46±4,81%) cazuri ($p < 0,001$), iar o resorbție considerabilă a condensărilor parenchimatoase a fost identificată mai frecvent în lotul proceselor infecțioase nespecifice, 48 (73,84±5,45%) de cazuri și 5 (3,87±1,69%) cazuri în lotul

de studiu I ($p < 0,001$). Este necesar de a menționa că în cadrul lotului de control 2 au survenit trei decese în primele ore de la internare. În lotul de studiu I n-au fost evaluați în dinamică radiologică 17 pacienți (decedați și pierduți din supraveghere), iar progresarea infiltratelor pulmonare a survenit la un număr similar de mic în ambele loturi. Evoluția fără dinamică radiologică s-a constatat doar la 9 ($6,97 \pm 2,24\%$) cazuri din lotul de studiu I; datele sunt prezentate în Tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Evoluția semnelor radiologice la finele tratamentului (abs.,%)

Semne radiologice	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de control 2 (n = 65)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
Resorbție parțială	93	$72,09 \pm 3,94$	12	$18,46 \pm 4,81$	$< 0,001$
Resorbție considerabilă	5	$3,87 \pm 1,69$	48	$73,84 \pm 5,45$	$< 0,001$
Progresare	5	$3,87 \pm 1,69$	2	$3,07 \pm 2,14$	$> 0,05$
Staționar	9	$6,97 \pm 2,24$	0	0	$< 0,001$
Neevaluat	17	$13,17 \pm 2,97$	3	$4,61 \pm 2,60$	$< 0,05$

Analizând sintetic datele anterior expuse, am constatat că particularitatea radiologică ce demonstrează severitatea procesului specific o reprezintă localizarea extinsă a tuberculozei, cu afectarea ambilor plămâni. Fibroza pulmonară poate fi considerată ca o particularitate, deoarece demonstrează capacitatea de reabilitare limitată a funcției pulmonare. În calitate de investigație complementară a fost realizată cu scop de diagnostic diferențial fibrobronhoscopia la 32 de bolnavi din lotul de control 2, care a identificat endobronșită cronică mucopurulentă la 7 ($21,87 \pm 7,30\%$) dintre bolnavii investigați, endobronșită subacută la 4 ($12,50 \pm 5,85\%$) bolnavi, iar la ceilalți 21 ($65,62 \pm 8,39\%$) de bolnavi s-au constatat semne de endobronșită cronică catarală. Particularitățile bacteriologice ale bolnavilor cu pneumonie severă și tuberculoză severă sunt incomparabile. Astfel, încât spectrul etiologic al pneumoniilor comunitare a fost într-o mare măsură stabilit prin microscopia sputei și cultura adaptată germenilor identificați. Totalitatea pacienților luați în studiu, în urma notificării și înregistrării diagnosticului de caz nou de tuberculoză pulmonară, au fost supuși tratamentului antituberculos. Bolnavii din lotul de control 2 au fost tratați conform protocolului clinic în vigoare pentru perioada dată. Rezultatele tratamentului au demonstrat o eficacitate terapeutică net superioară, unde au fost vindecați 62 ($95,38 \pm 2,60\%$) de bolnavi. Decese s-au înregistrat mai frecvent în lotul de studiu I, 14 ($10,85 \pm 2,73\%$) cazuri și doar 3 ($4,61 \pm 2,60\%$) cazuri în lotul de control 2 ($p < 0,001$); date sunt prezentate în Tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Rezultatele finale ale tratamentului (abs.,%)

Indicatori	Lotul de studiu I (n = 129)		Lotul de control 2 (n = 65)		p
	n	P ± ES (%)	n	P±ES (%)	
Succes terapeutic	97	75,19±3,80	62	95,38±2,60	<0,001
Eșec terapeutic	12	9,30±2,55	0	0	<0,001
Abandon	6	4,54±1,85	0	0	>0,05
Deces	14	10,85±2,73	3	4,61±2,60	<0,001
Durata de spitalizare (zile)	86	86,97±5,69	15	13,3±3,13	>0,05

Evaluarea rezumativă a particularităților biologice, caracteristicilor sociale, economice și civile ale bolnavilor cu pneumonie severă și tuberculoză pulmonară a demonstrat că vârsta comparativ tânără, neangajarea în câmpul muncii, prestarea muncilor necalificate, consumul cronic de alcool, migrația au caracterizat bolnavii de tuberculoză pulmonară. Atât medicul de familie, cât și specialistul pneumoftiziolog au fost implicați de o potrivă în îngrijirea medicală specializată. Totuși, bolnavii de tuberculoză manifestau o simptomatologie de durată mult mai mare decât cei cu pneumonie comunitară. Gravitatea stării generale a fost apreciată ca un criteriu de includere în loturi, totuși febră înaltă și prevalența dispneei au predominat semnificativ în lotul bolnavilor cu pneumonii comunitare. Afectarea polisegmentară și bilaterală a plămânilor, cu component distructiv și de diseminare, a caracterizat tuberculoza pulmonară. Evoluția rapid pozitivă spre o resorbție considerabilă cu o ulterioară vindecare a predominat în lotul bolnavilor cu pneumonii comunitare, iar rata înaltă a deceselor și a bolnavilor pierduți din supravegherea medicală a caracterizat lotul bolnavilor de tuberculoză.

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

Cantitatea leucocitelor la bolnavii ambelor loturi (Tabelul 4.7) a fost mai mare comparativ cu lotul martor ($p<0,001$). La finele tratamentului, diminuarea indicatorului a fost mai evidentă în lotul de control 2 ($p<0,01$) față de $p<0,05$ pentru lotul de studiu I.

Tabelul 4.7. Caracteristica formulei leucocitare ($M \pm ES$)

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
Leucocite $10^9/l$	6,2±0,19	9,7±0,43●	8,5±0,49◆	11,3±1,06●	7,8±0,41◆
Neutr.segm. %	63,0±1,00	65,7±1,25	55,8±1,42◆	64,1±1,59	55,8±2,73◆
Neutr.nesgm.%	1,8±0,18	4,7±0,49●	2,8±0,37◆	5,0±0,70●	1,9±0,30◆
Neutrofile tinere %	0	0,4±0,11●	0,2±0,15	0,03±0,03	0
Mielocite %	0	0,04±0,029	0,02± 0,021	0,06±0,04	0,06± 0,04
Plasmocite %	0	0,02±0,021	0	0,09±0,10	0,03± 0,03

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

◆—diferență statistic semnificativă în lotul pre- și postcurativ;

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

Ponderea segmentatelor la inițierea tratamentului a fost similară în ambele loturi și postcurativ a diminuat similar ($p < 0,05$ în lotul de studiu I și $p < 0,001$ în lotul de control 2). Ponderea neselementatelor a fost similar crescută în ambele loturi, comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$). Postcurativ indicatorul a scăzut în ambele loturi ($p < 0,001$), rămânând la un nivel mai mare în lotul de studiu I față de cel de control 2 ($p < 0,05$). Prezența neutrofilelor tinere în lotul de studiu I ($p < 0,001$), comparativ cu lotul martor a demonstrat o deviere la stânga mai importantă a formulei leucocitare la bolnavii de tuberculoză severă.

Cantitatea leucocitelor, neutrofilelor segmentate și neselementate a fost similară în ambele loturi. Postcurativ indicatorii au scăzut în ambele loturi, însă mai important în lotul de control 2. Prezența neutrofilelor tinere în lotul de studiu I, comparativ cu martorul a demonstrat o deviere la stânga mai importantă a formulei leucocitare la bolnavii de tuberculoză severă.

Indicele de intoxicație Kalf-Kalif (Tabelul 4.8) s-a apreciat ca fiind crescut în ambele loturi față de persoanele sănătoase la același nivel ($p < 0,05$), iar postcurativ s-a apreciat diminuarea acestuia, însă pragul l-a atins doar lotul de studiu I ($p < 0,001$). Indicele Ostrovski a diminuat în ambele loturi la același nivel ($p < 0,01$). Diminuarea postcurativă a fost mai evidentă în lotul de studiu I ($p < 0,001$) și $p < 0,05$ pentru lotul de control 2. Indicele Vasiliev a fost majorat în ambele loturi ($p < 0,001$), iar postcurativ a diminuat mai exprimat în lotul de control 2 ($p < 0,001$) și $p < 0,01$ pentru lotul de studiu I. Analizându-l diferențiat, postcurativ a rămas la un nivel mai înalt în lotul de control 2 ($p < 0,05$).

Apreciind expresivitatea intoxicației endogene prin determinarea concentrației serice a complexelor imune circulante prin metoda precipitării cu polietilenglicol, 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 ($p < 0,001$ și $p < 0,01$ pentru lotul de studiu I). 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 ($p < 0,001$ și $p < 0,01$ pentru lotul de studiu I). 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 ($p < 0,01$).

Indicele de imunoreactivitate a fost similar diminuat ($p < 0,01$) în ambele loturi, redreșându-se la același nivel similar ($p < 0,01$). Indicele de adaptare a fost sever diminuat în lotul de studiu I ($p < 0,001$), iar în cel de control nu s-a diferențiat de lotul martor. Postcurativ, indicatorul a crescut bilateral ($p < 0,001$), în pofida faptului rămânând la nivel mai mic în lotul de studiu I față de lotul de control 2 ($p < 0,05$). Folosind indicatorii matematici ai intoxicației endogene în

corelație cu alți indicatori ai reactivității imune, este posibil diagnosticul rapid al severității intoxicației endogene.

Evaluarea sintetică a datelor anterior expuse denotă creșterea la același grad de concludență statistică a indicatorilor matematici ai intoxicației endogene (Kalf-Kalif, Vasiliev, Ostrovski) și a complexelor imune circulante la bolnavii ambelor loturi cu patologii infecțioase pulmonare specifice și nespecifice. Însă, dinamica pozitivă spre diminuarea lor a fost mai evidentă la bolnavii de pneumonii comunitare, fapt ce denotă severitatea procesului tuberculos comparativ cu cea a procesului nespecific (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Indicatori ai intoxicației endogene ($M \pm ES$)

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
Indice Kalf-Kalif uc	0,9±0,04	1,4±0,20●	0,5±0,08◆	2,2±0,50●	1,1±0,25■
Indicele Ostrovski	1,6±0,3	2,7±0,18●	1,6±0,09◆	2,5±0,15●	1,8±0,26◆
Indicele Vasiliev uc	0,6±0,03	2,4±0,35●	0,5±0,08◆	3,7±0,85●	1,1±0,25■
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◆
ILI u.c.	0,61±0,008	0,3±0,02●	0,5±0,03◆	0,3±0,02●	0,6±0,08◆
IA u.c.	0,64±0,009	0,2±0,02●	0,4±0,03◆	0,3±0,02●	0,7±0,10◆

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

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

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

Cantitatea limfocitelor natural-killer (CD-16) până la tratament a fost crescută în ambele loturi similar, comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$). Postcurativ a fost apreciată diminuarea numărului acestora în ambele loturi, însă gradul de concludență l-a atins doar lotul de control 2 ($p < 0,001$). Activitatea hemolitică a complementului apreciată prin capacitatea totală hemolitică a constatat o diminuare a indicatorului la același prag statistic față de lotul martor ($p < 0,001$), iar postcurativ a fost apreciată o majorare mai evidentă în lotul de control 2 ($p < 0,01$ și pentru lotul de studiu I $p < 0,05$). Cantitatea fracțiunii C3 a complementului la bolnavii lotului de studiu I a fost majorată față de lotul martor ($p < 0,01$) și avea valori normale în lotul de control 2. Postcurativ, valorile au diminuat, însă mai exprimat în lotul de studiu I ($p < 0,001$ și $p < 0,01$ pentru lotul de control 2). În consecință am apreciat un indicator precurativ mai mare în lotul de studiu I față de lotul de control 2 ($p < 0,05$) și valori similare postcurativ. Cantitatea fracțiunii C4 a complementului în ambele loturi a fost majorată față de lotul martor ($p < 0,001$) și a diminuat mai exprimat în lotul de studiu I ($p < 0,001$ și $p < 0,01$ pentru lotul de control 2). În consecință, am apreciat un indicator pre și postcurativ mai mare în lotul de studiu I față de lotul de control 2 ($p < 0,05$ înaintea tratamentului și $p < 0,05$ la finele tratamentului). Viteza de sedimentare a eritrocitelor s-a apreciat a fi mai mare în ambele loturi față de lotul martor ($p < 0,001$), iar

postcurativ valoarea indicatorului s-a redus, aproximativ în aceeași măsură în ambele loturi ($p<0,01$), fără a se demonstra o diferență între loturi; datele sunt prezentate în Tabelul 4.9.

Tabelul 4.9. Indicatori ai rezistenței preimune ($M\pm ES$)

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
CD-16 %	12,1 $\pm$ 0,51	15,9 $\pm$ 0,49	14,9 $\pm$ 0,55	14,8 $\pm$ 0,26	12,3 $\pm$ 0,37◆■
AHTC CH ₅₀	59,8 $\pm$ 1,56	50,2 $\pm$ 1,32●	55,5 $\pm$ 1,74◆	51,8 $\pm$ 1,20●	59,0 $\pm$ 2,09◆
C3 g/l	1,2 $\pm$ 0,06	1,58 $\pm$ 0,114●	0,97 $\pm$ 0,049◆	1,3 $\pm$ 0,08■	0,93 $\pm$ 0,079◆
C4 g/l	0,5 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,044●	0,63 $\pm$ 0,024◆	0,74 $\pm$ 0,051●	0,51 $\pm$ 0,048◆■
VSHmm/oră	4,6 $\pm$ 0,20	43,0 $\pm$ 2,43●	32,5 $\pm$ 2,79◆	42,1 $\pm$ 3,28●	31,3 $\pm$ 3,27◆

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

◆-diferență statistic semnificativă în loturile pre- și postcurativ;

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

Sistemul reticulo-endotelial a fost studiat prin prisma cantității procentuale a monocite-lor sangvine și a derivatelor sale, elemente celulare, care asigură rezistența nespecifică a macroorganismului. Ponderea monocitelor a fost mai mare în ambele loturi față de lotul martor (Tabelul 3.50), însă pragul veridicității l-a atins doar lotul de studiu I ($p<0,01$). Postcurativ s-a apreciat o dinamică discrepantă, a crescut în continuare în lotul de studiu I și a diminuat în cel de control 2, explicând diferența statistică a indicatorului între loturi ($p<0,01$). Fenomenul explică menținerea hiperactivității sistemului reticulo-endotelial în lotul de studiu I și tendința spre normalizarea funcționalității acestuia în lotul de control 2. Activitatea funcțională a neutrofilelor apreciată prin testul de reducere a sării de nitro-blue-tetrasoliu (NBT) a fost diminuată în ambele loturi, față de lotul martor, însă mai evident în lotul de studiu I ($p<0,001$), față de $p<0,05$ pentru lotul de control 2. Dinamica pozitivă postcurativă a fost apreciată în ambele loturi, însă gradul concludenței l-au atins doar bolnavii din lotul de control 2 ($p<0,05$). Numărul fagocitar, adică ponderea celulelor sistemului macrofagal, capabilă pentru fagocitoză, a fost diminuat în ambele loturi la același grad de concludență statistică ($p<0,001$). Postcurativ s-a apreciat o dinamică evidentă în ambele loturi, însă mai exprimat în lotul de control 2 ($p<0,01$) față de $p<0,05$ pentru lotul de studiu I. Activitatea funcțională fagocitară în ambele loturi a fost similară în ambele loturi față de lotul martor, totuși postcurativ a fost identificată creșterea acesteia, însă mai evident în lotul de control 2 ($p<0,001$), comparativ cu lotul de studiu I ($p<0,05$). Ca o apreciere concluzivă deducem că ponderea numerică și activitatea funcțională a elementelor celulare ale sistemului reticulo-endotelial a fost mult deprimată în lotul bolnavilor de tuberculoză, iar restabilirea acestuia a fost mai evidentă în lotul de control 2; datele sunt prezentate în Tabelul 4.10.

Tabelul 4.10. Particularitățile sistemului fagocitar (M±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
Monocite %	6,5±0,22	8,9± 0,82●	10,6±0,76	8,1± 0,81	7,5±0,73■
NBT u.c.	0,14±0,006	0,11±0,005●	0,13±0,005	0,12±0,005■	0,14±0,007♦
NF %	76,9±0,86	68,1±1,69●	73,1±1,69♦	71,8±0,95●■	76,1±1,05♦■
IF u.c	4,61±0,17	4,6±0,13	5,0±0,14♦	4,8±0,10●	5,6±0,10♦■

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

♦–diferență statistic semnificativă între loturi înainte și după) tratamentul intensiv;

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

Ponderea limfocitelor a fost mai mică în ambele loturi (Tabelul 4.11) la același prag de concludență față de lotul martor ($p<0,001$), iar diferențiat a fost mai mică în lotul de studiu I, comparativ cu lotul de control 2 ($p<0,05$). Postcurativ a crescut într-o măsură similară ($p<0,001$), însă oricum a rămas la nivel mai mic în lotul de studiu I față de lotul de control 2 ($p<0,05$). Ponderea precurativă 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 ($p<0,05$). Acest fenomen se explică prin durata mult mai mare a tratamentului fazei intensive a tuberculozei, fapt ce permite revenirea spre normalitate a indicatorului limfocitar la bolnavii lotului dat. Ponderea precurativă a CD4 a fost similară cu cea a lotului martor, însă postcurativ a crescut concludent doar în lotul de studiu I ($p<0,05$). Ponderea precurativă 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, rămânând o discrepanță statistic semnificativă mai mare în lotul de studiu I ($p<0,05$). Raportul relativ al CD4/CD8 precurativ a fost similar crescut în ambele loturi ($p<0,001$), ceea ce donotă despre imunodeficiența celulară a limfocitelor CD4 bine exprimată în ambele loturi. Activitatea funcțională limfocitară apreciată prin RBTL la PHA a fost similar diminuată în ambele loturi față de lotul martor ($p<0,001$); datele sunt prezentate în Tabelul 4.11.

Tabelul 4.11. Caracteristica imunității celulare limfocitare (M ± 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
Limfocite %	36,1±0,33	17,1±0,99●	24,9±1,19♦	20,7±1,07●■	31,8±2,47♦■
CD3 %	67,4±0,53	53,5±0,65●	55,8±0,89♦	54,9±0,92●	57,3±0,91■
CD4 %	38,3±0,59	40,5±0,44	42,0±0,61♦	39,3±0,42■	40,7±0,64
CD8 %	29,6±0,75	13,0±0,63●	13,7±0,67	14,1±0,84●	16,1±0,90■
CD4/CD8 u.c.	1,3±0,04	3,4±0,21	3,3±0,19	3,1±0,22	2,8±0,27
TTBL cu PHA %	79,9±1,16	56,4±1,08●	60,5±1,50♦	57,4±1,05●	60,4±1,23

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

♦–diferență statistic semnificativă între loturile înainte și după tratamentul intensiv;

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

Postcurativ dinamica pozitivă spre accelerare a funcționalității a fost evidentă statistic doar în lotul de studiu I ($p<0,05$), fiind iarăși incriminată durata scurtă a antibioterapiei nespecifice (Tabelul 4.11).

Ponderea precurativă a CD20 a fost similar crescută în ambele loturi ($p<0,001$), demonstrându-se diminuarea similară a indicatorului în ambele loturi ($p<0,05$).

Deci, constatăm o dereglare intensă a indicatorilor cantitativi și calitativi ai subpopulațiilor limfocitare în ambele loturi, fiind perceput un grad mai mare în lotul bolnavilor de tuberculoză, însă dinamica evidentă spre normalizare a fost identificată mai pronunțat în același lot, fiind determinată de durata mai scurtă a antibioterapiei în pneumonia comunitară, fapt ce nu permite reabilitarea oportună a sistemului limfocitar.

Titrul IgG a fost crescut în ambele loturi similar față de persoanele sănătoase ($p<0,001$), micșorându-se semnificativ doar în lotul de studiu I ($p<0,05$). 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 lotul de studiu I ($p<0,05$).

O dinamică similară a demonstrat IgM, încât de la un nivel mai mare precurativ în lotul de studiu I comparativ cu lotul martor ($p<0,001$) a diminuat semnificativ postcurativ ($p<0,05$), iar în lotul de control 2 valorile au fost practic normale și nu s-au modificat. Concentrația anticorpilor naturali în ambele loturi a fost mai mică similar, comparativ cu lotul martor ($p<0,001$). Postcurativ indicatorul a crescut, însă mai evident în lotul de control 2 ($p<0,01$) față de $p<0,05$ pentru lotul de studiu I. Deci, titrul imunoglobulinelor a fost nesemnificativ mai mare în lotul bolnavilor de tuberculoză severă în comparație 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 (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12. Indicatori ai imunității umorale ($M \pm ES$)

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
CD-20 %	12,3±0,27	16,4±0,40●	14,9±0,60◆	17,1±0,61●■	15,0±0,49◆■
IgG g/l	12,3±0,27	18,6±0,37●	17,1±0,43◆	17,9±0,27●■	17,2±0,28◆■
IgA g/l	2,6±0,10	3,5±0,08●	3,2±0,09	3,4±0,07●	3,1±0,08◆
IgM g/l	1,4±0,06	1,8±0,08●	1,6±0,06	1,5±0,03●■	1,5±0,03■
AN ln titru	2,5±0,08	1,5±0,08●	1,8±0,12	1,4±0,10●■	1,8±0,07◆■

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

◆—diferență statistic semnificativă între loturile înainte (1) și după (2) tratamentul intensiv;

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

Cantitatea eozinofilelor (Tabelul 4.13) a fost mai mare în ambele loturi, comparativ cu lotul martor, însă pragul statistic l-a atins doar lotul de studiu I ($p>0,05$). Postcurativ indicatorul a

crescut în ambele loturi, însă pragul statistic l-a atins lotul de studiu I ($p<0,05$), devenind la nivel și mai mare față de lotul martor ($p<0,01$). Bazofilele au fost la un nivel mai mare nesemnificativ în lotul de studiu I și mai mic semnificativ în lotul de control 2 ($p<0,05$), obținându-se un gradient semnificativ între loturile de bolnavi ($p<0,01$). Titrul IgE a fost crescut în ambele loturi față de persoanele sănătoase, mai vădit în cel de studiu I ($p<0,001$) față de $p<0,01$ pentru lotul de control 2, obținându-se o diferență pre- și postcurativă concludentă între loturile de bolnavi ($p<0,001$ pre- și $p<0,01$ postcurativă). Același raport relativ al CD4/CD8 precurativ crescut în lotul de studiu I și în lotul de control 2 ($p<0,001$) demonstrează reacția de alergizare mai exprimată în același lot. Indicele leucocitar al alergiei (ILA) avea o valoare care nu se deosebea de cea a lotului martor în lotul de studiu I și era mult mărit în lotul de control 2 ($p<0,001$). Postcurativ s-a apreciat creșterea lui în ambele loturi, însă mai important în lotul de studiu I ($p<0,001$) față de $p<0,05$ pentru lotul de control 2. Astfel, a fost obținută o diferență semnificativă între loturi ($p<0,05$); datele sunt prezentate în Tabelul 4.13.

Tabelul 4.13. Caracteristica unor indici ai expresivității alergice ($M\pm ES$)

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
Eozinofile %	$1,8 \pm 0,20$	$3,3 \pm 0,68^{\bullet}$	$5,4 \pm 0,72^{\blacklozenge}$	$1,9 \pm 0,59^{\bullet}$	$2,7 \pm 0,55$
Bazofile %	$0,2 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,07$	$0,06 \pm 0,04^{\blacksquare}$	$0,2 \pm 0,19$
IgE IU/ml	$17,4 \pm 1,28$	$230 \pm 34,5^{\bullet}$	$171 \pm 33,2$	$49 \pm 11,1^{\bullet}$	$37 \pm 5,8^{\blacklozenge}$
CD4/CD8 u.c.	$1,3 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,21$	$3,3 \pm 0,19$	$3,1 \pm 0,22$	$2,8 \pm 0,27$
ILA u.c.	$0,88 \pm 0,415$	$1,2 \pm 0,19^{\bullet}$	$0,5 \pm 0,07$	$1,7 \pm 0,20$	$1,0 \pm 0,24^{\blacklozenge}$

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

$\blacklozenge$ —diferență statistic semnificativă între loturi înainte (1) și după (2) tratamentul intensiv;

$\blacksquare$ —diferență statistic semnificativă între lotul de studiu I și lotul de control 2.

Sensibilizarea celulară specifică caracterizată prin rezultatele reacției de transformare blasitică 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 ($p<0,01$). În consecință, a fost demonstrată o discrepanță statistic concludentă față de indicatorul obținut între loturile de bolnavi ($p<0,001$). Dinamica postcurativă a apreciat tendința de creștere a indicatorului sensibilizării specifice în lotul de studiu I și dinamica staționară în lotul de control 2. Rezultatele demonstrează că hipersensibilizarea limfocitară la antigenii micobacterieni dovedește specificitatea infiltratului pulmonar în lotul de studiu I, iar hiposensibilizarea lotului de control 2 explică devierea rezervelor imune către alte tipuri de antigeni patogeni.

Apreciind cantitatea anticorpilor antituberculoși precurativ față de lotul martor, am constatat creșterea titrului acestora în lotul de studiu I ($p<0,001$) și diminuarea lui în lotul de control 2 ($p<0,001$), menținându-se o diferență mare între loturi ($p<0,001$). Postcurativ s-a constatat o diminuare mai severă a titrului în lotul de studiu I ($p<0,05$) și stabilizarea

indicatorului în lotul de control 2. Deci, deficiența imunității celulare asociată cu 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 tuberculozei. 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 ($p < 0,001$). De asemenea, a fost demonstrată și o diferență concludentă între loturile de bolnavi ($p < 0,001$). Rezultatele investigației demonstrează etiologia nespecifică a infiltratului pulmonar. Sub acțiunea tratamentului corespunzător etiologiei a fost demonstrată creșterea sensibilizării limfocitare la antigenul stafilococic în ambele loturi, însă pragul concludenței statistice l-a atins doar lotul de control 2 ($p < 0,05$). Rezultate similare au fost obținute și la investigarea sensibilizării limfocitare la antigenii streptococici. Precurativ a fost obținut un rezultat evocator al hiposensibilizării în lotul de studiu I și hipersensibilizării în lotul de control 2 ($p < 0,001$), comparativ cu lotul martor, demonstrându-se o diferență mare între loturile de bolnavi ($p < 0,001$). Tratamentul etiologic a conferit o creștere a sensibilizării limfocitare la antigenii aplicați în ambele loturi, însă gradul concludenței obținute și la investigarea sensibilizării limfocitare la antigenii streptococici a fost atins doar de bolnavii lotului de control 2 ($p < 0,001$). Rezultate similare au fost obținute în evaluarea sensibilizării limfocitare la antigenul pneumococic (*S. pneumococcus*). Deci, o hiposensibilizare evidentă a fost apreciată în lotul de studiu I ($p < 0,01$) și hipersensibilizare în lotul de control 2 ($p < 0,05$), comparativ cu lotul martor, demonstrându-se o diferență mare între loturile de bolnavi ($p < 0,001$). Tratamentul etiologic a conferit creșterea sensibilizării limfocitare la antigenii aplicați în ambele loturi, însă pragul statistic l-au atins doar bolnavii lotului de control 2 ($p < 0,001$); datele sunt prezentate în Tabelul 4.14.

Tabelul 4.14. 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 tuberculin %	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 udo	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 și după tratamentul intensiv;

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

Rezumativ demonstrăm că hipersensibilizarea limfocitară la antigenele nespecifice, care crește în dinamică sub influența tratamentului etiotrop, indică etiologia nespecifică a infiltratului pulmonar și poate fi luată în considerare ca indicator de diferențiere a specificității etiologice.

La finele subcapitolului concluzionăm că vârsta relativ tânără, statutul economic defavorizat, statutul civil vulnerabil, deprinderile nocive și anumite particularități epidemiologice agravante sunt caracteristici specifice bolnavilor cu tuberculoză pulmonară. Este necesar de a menționa diferența privind precocitatea diagnosticării pneumoniei comunitare și întârzierea diagnosticării tuberculozei pulmonare. Deși toți bolnavii erau într-o stare gravă, totuși componentele sindromului de intoxicație endogenă au fost mai evidente la bolnavii cu pneumonii. Procesul infecțios era extins la majoritatea bolnavilor, totuși, mai mult de 4 segmente au fost afectate în tuberculoză. Tratamentul adaptat spectrului etiologic a determinat resorbția considerabilă a infiltratelor pulmonare și vindecarea bolnavilor cu pneumonii comunitare. Dinamica radiologică lentă și rata înaltă a deceselor au caracterizat lotul bolnavilor de tuberculoză.

Corelația clinico-imunologică a determinat un răspuns inflamator sistemic în debutul bolii, mai intens în lotul bolnavilor de tuberculoză cu evoluție severă. Devierea la stânga a formulei leucocitare a fost identificată în ambele loturi. Deși a fost demonstrată o ușoară ameliorare a indicatorilor neutrofilici sub acțiunea tratamentului etiologic, aceștia au manifestat tendința spre o normalizare doar în lotul pneumoniilor comunitare. Indicatorii cantitativi au demonstrat expresivitatea majoră a intoxicației endogene în ambele loturi, confirmată de nivelul seric înalt al complexelor imune circulante și de indicele diminuat al adaptabilității imune. Afirmările anterior expuse sunt confirmate de perturbările severe ale indicatorilor rezistenței nespecifice (preimune): diminuarea indicatorilor cantitativi și funcționali ai sistemului reticulo-endotelial, diminuarea activității hemolitice a complementului, creșterea nivelului seric al fracțiilor complementului și vitezei de sedimentare a eritrocitelor, diminuarea ponderii limfocitare a CD16 (natural killer). Totuși, dinamica insidioasă a indicatorilor sub acțiunea tratamentului în tuberculoză și optimizarea lor eficientă în lotul pneumoniilor comunitare confirmă severitatea procesului tuberculos. O atenție deosebită acordăm rezultatelor investigațiilor imunității celulare, care au demonstrat o imunodeficiență limfocitară cantitativă și calitativă, confirmată de un raport relativ CD4/CD8 inversat cu diminuarea severă de T-helperi și creșterea T-supersoare. Totuși, discordanța dintre loturi în dinamică sub influența tratamentului etiotrop a evocat o dinamică mai favorabilă a indicatorilor în lotul de tuberculoză și mai puțin evidentă în lotul cu pneumonii, ca rezultat al diferenței de durată a tratamentului etiotrop.

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, iar testele de sensibilizare sub acțiunea antigenilor nespecfici (stafilococic, streptococic, pneumococic) pot fi utilizate ca reper de diagnostic etiologic diferențial.

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

Studiul reflectă rezultatul analizei comparative realizată pe un lot format din 125 de bolnavi de tuberculoză 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 31 (24,80± 3,80) de femei în lotul de studiu II ($p<0,05$), și, respectiv, 33 (60,00± 6,60%) de bărbați și 22 (40,00 ± 6,60%) de femei în lotul de control 1 ($p<0,05$). Comparând rezultatele, am constatat că bărbații au predominat semnificativ în lotul de studiu II ($p<0,05$). După locul de trai, s-a determinat o repartitie similară a bolnavilor din mediul rural și a celor din mediul urban în ambele loturi. Respectiv, din mediul rural au provenit 70 (59,00±4,44%) de persoane din lotul de studiu II și 37 (67,27±6,32%) de persoane din lotul de control 1, iar din mediul urban 55 (44,00±4,44%) de persoane din lotul de studiu II și 18 (32,72±6,32%) persoane din lotul de control 1; datele sunt prezentate în Tabelul 4.15.

Tabelul 4.15. Distribuția cazurilor de tuberculoză pulmonară după mediul de reședință (abs.,%)

Localitatea	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n = 55)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
rurală	70	56,00±4,44	37	67,27±6,32	>0,05
urbană	55	44,00±4,44	18	32,72±6,32	>0,05

În lotul de control 1 nivelul economic al pacienților a fost mai înalt, astfel persoanele angajate au constituit 21 (38,18±6,55%) față de 9 (7,20±2,31%) în lotul de studiu II ($p<0,01$); datele sunt prezentate în Figura 4.5.

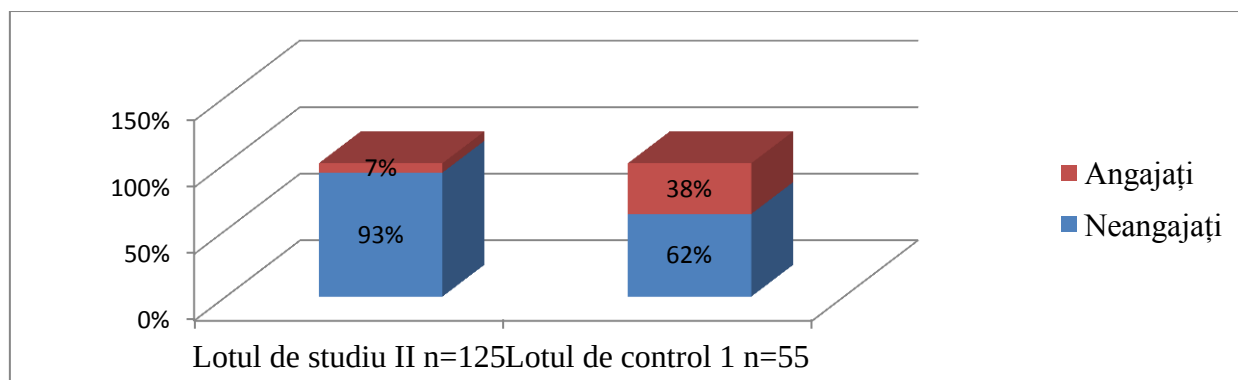


Figura 4.5. Structura cazurilor conform statutului economic (%).

Nivelul social a fost mai înalt în lotul de control 1, unde am consemnat un număr evident mai mare al funcționarilor, 9 ($16,36 \pm 4,98\%$) cazuri în lotul de control 1 și 3 ($2,40 \pm 1,36\%$) cazuri în lotul de studiu II. Deși ponderea muncitorilor calificați a fost similară în ambele loturi – 9 ($7,20 \pm 2,33\%$) în lotul de studiu II și 15 ($27,27 \pm 6,00\%$) în lotul de control 1, ponderea persoanelor necalificate a predominat în lotul de studiu II, 68 ($54,40 \pm 4,44\%$) față de 6 ($10,90 \pm 4,20\%$) în lotul de control 1, atingând pragul de semnificație statistică ($p < 0,001$). Persoanele pensionate conform vârstei au predominat în lotul de control 1 – 17 ($30,90 \pm 6,23\%$) și 11 ($8,80 \pm 2,53\%$) în lotul de studiu II, ($p < 0,01$), fapt determinat de vârsta mai înaintată a bolnavilor de pneumonie. Celelalte categorii sociale au fost similar repartizate; datele sunt prezentate în Tabelul 4.16.

Tabelul 4.16. Repartiția cazurilor conform statutului social (abs.,%)

Statutul social	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n= 55)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
Agricultor	11	$8,80 \pm 2,53$	4	$7,27 \pm 3,50$	$> 0,05$
Funcționar	3	$2,40 \pm 1,36$	9	$16,36 \pm 4,98$	$> 0,05$
Muncitor calificat	9	$7,20 \pm 2,33$	15	$27,27 \pm 6,00$	$< 0,01$
Muncitor necalificat	68	$54,40 \pm 4,44$	6	$10,90 \pm 4,20$	$< 0,001$
Pensionar	11	$8,80 \pm 2,53$	17	$30,90 \pm 6,23$	$< 0,01$
Invalid	6	$4,80 \pm 1,91$	2	$3,63 \pm 2,52$	$> 0,05$
Student	3	$2,40 \pm 1,36$	2	$3,63 \pm 2,52$	$> 0,05$
Șomer	14	$12,12 \pm 2,91$	0	0	$< 0,01$

Persoanele cu studii medii complete și studii gimnaziale au fost consemnate în ambele loturi. Totuși, persoanele cu studii primare au predominat în lotul de studiu II, 8 ($6,40 \pm 2,18\%$) cazuri față de 5 ($9,09 \pm 3,87\%$) cazuri în lotul de control 1, cu o semnificație statistică de $p > 0,05$. Persoanele cu studii medii incomplete au predominat în lotul de studiu II, 30 ($24,00 \pm 3,82\%$) de cazuri față de 16 ($29,09 \pm 6,12\%$) cazuri în lotul de control 1, cu un prag de semnificație statistică de $p > 0,05$. Persoanele cu studii medii generale au predominat în lotul de studiu II, 84 ($67,20 \pm 4,19\%$) de cazuri față de 25 ($45,45 \pm 6,71\%$) de cazuri în lotul de control 1 ($p < 0,001$). Persoanele cu studii superioare au predominat în lotul de control 1, 9 ($16,36 \pm 4,98\%$) bolnavi față de 3 ($2,40 \pm 1,36\%$) cazuri în lotul de studiu II ($p < 0,01$); datele sunt prezentate în Figura 4.6.

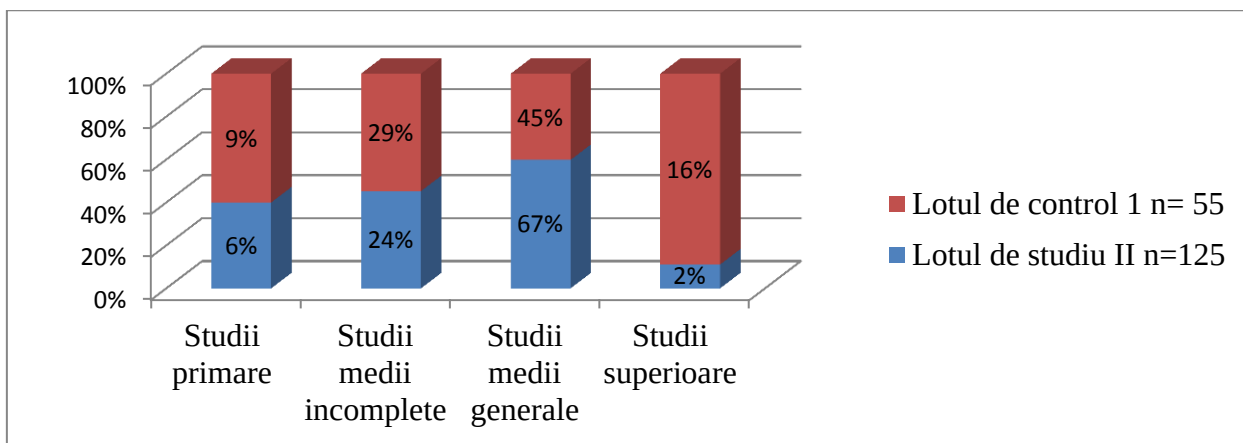


Figura 4.6. Repartiția cazurilor în funcție de nivelul educațional (%).

Persoanele cu un nivel de trai nesatisfăcător au predominat în lotul de studiu II, 50 ($40,00 \pm 4,38\%$) de pacienți și doar 6 ($10,90 \pm 4,20\%$) pacienți în lotul de control 1, atingând pragul de semnificație statistică ($p < 0,001$). Persoanele cu un nivel de trai satisfăcător au predominat în lotul de control 1, 49 ($89,09 \pm 4,20\%$) de bolnavi, comparativ cu lotul de studiu II, 75 ($60,00 \pm 4,38\%$) de bolnavi, atingând pragul de semnificație statistică ($p < 0,001$). Persoanele fără loc de trai au fost consemnate doar în lotul de studiu II – 12 ($9,30 \pm 2,55\%$).

Migranții s-au identificat mai mult în lotul de studiu II, 18 ($14,40 \pm 3,14\%$) cazuri și 13 ($23,63 \pm 5,72\%$) cazuri în lotul de control 1, deși pragul statistic nu a fost atins. Foști deținuți au fost înregistrați doar în lotul de studiu II (4 ($3,20 \pm 1,57\%$) bolnavi). Fumătorii activi au predominat în același lot – 80 ($64,00 \pm 4,29\%$) de bolnavi și 13 ($23,63 \pm 5,72\%$) bolnavi în lotul de control 1. Consumatorii cronici și abuzivi de alcool au fost identificați cu o pondere substanțială în lotul de studiu II, comparativ cu cazurile unitare în celălalt lot. Utilizatori de droguri intravenoase (UDI) au fost identificați într-un număr redus în ambele loturi; datele sunt prezentate în Tabelul 4.17.

Tabelul 4.17. Apartenența la grupuri cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză (abs.,%)

Grupuri de risc	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n=55)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Migranți	18	$14,40 \pm 3,14$	13	$23,63 \pm 5,72$	$>0,05$
Ex- deținut	4	$3,20 \pm 1,57$	0	0	$>0,05$
Fumător	80	$64,00 \pm 4,29$	13	$23,63 \pm 5,72$	$< 0,001$
Cons alcool	18	$14,00 \pm 3,12$	1	$1,81 \pm 1,80$	$>0,05$
UDI	3	$2,40 \pm 1,36$	2	$3,63 \pm 2,52$	$>0,05$
Etilism cronic	0	0	1	$1,81 \pm 1,80$	$>0,05$

Statutul matrimonial de persoană căsătorită a predominat în lotul de studiu II, 90 ($72,00 \pm 4,01\%$) de bolnavi și 40 ($72,72 \pm 6,00\%$) de bolnavi în lotul de control 1 ($p < 0,01$), iar cel de persoană celibatară a predominat semnificativ în lotul de studiu II, 24 ($28,45 \pm 4,01\%$) de bolnavi și 7 ($12,72 \pm 4,49\%$) bolnavi în lotul de control 1 ($p < 0,01$). Au fost identificate și

persoanele cu alt statut matrimonial: divorțați în lotul de studiu II, 5 ($4,00 \pm 1,75\%$) bolnavi și în lotul de control 1, 5 ($9,09 \pm 3,87\%$) bolnavi ($p > 0,05$); văduv în lotul de studiu II, 6 ($4,80 \pm 1,91\%$) bolnavi, comparativ cu lotul de control 1, 3 ($5,45 \pm 3,06\%$) bolnavi ($p > 0,05$), fără a fi determinate diferențe concludente. Sinteza rezumativă a particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată a demonstrat că persoanele de sex masculin și vârstă tânără au predominat în ambele loturi analizate. Statutul economic precar de persoană neangajată, având ocupația de bază prestarea muncilor necalificate, nivelul educațional redus și statutul civil de persoană solitară, s-au evidențiat în lotul bolnavilor de tuberculoză. Deprinderile nocive (consumul cronic de alcool, fumatul) au predominat în același lot al bolnavilor de tuberculoză. Particularitățile enumerate conduc la deteriorarea condițiilor de trai, care au fost constatate nesatisfăcătoare la majoritatea bolnavilor de tuberculoză.

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 tuberculoză, 91 ($73,64 \pm 3,87\%$) de cazuri față de doar 21 ($38,18 \pm 6,55$) de cazuri, ai lotului de control 1 ($p < 0,001$). Medicul specialist pneumoftiziolog a stabilit mai frecvent diagnosticul de pneumonie trenantă – 34 ($61,81 \pm 6,55\%$) de cazuri, comparativ cu diagnosticul de tuberculoză – 34 ($26,35 \pm 3,87$) de cazuri ($p < 0,001$). Evaluând durata evoluției acuzelor până la stabilirea diagnosticului de bază, am observat că 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 ($73,60 \pm 3,94\%$) 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 ($80,00 \pm 5,39\%$) de cazuri față de 26 ($24,07 \pm 4,11\%$) de cazuri în lotul de studiu II. Hemoptiziile au condiționat adresarea la medic preponderent a bolnavilor din lotul de studiu II (4 ($3,20 \pm 1,57\%$) bolnavi și 3 ($5,45 \pm 3,06\%$) bolnavi din lotul de control 1 ($p > 0,05$). Un număr restrâns de bolnavi din ambele loturi au acuzat dureri toracice; datele sunt prezentate în Tabelul 4.18.

Tabelul 4.18. Durata și tipul acuzelor clinice (abs.,%)

Indicii	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n = 55)		p
	n	P $\pm$ ES (%)	n	P $\pm$ ES (%)	
1-3 luni	92	73,60 $\pm$ 3,94	55	100	< 0,001
Febră	26	24,07 $\pm$ 4,11	44	80,00 $\pm$ 5,39	< 0,001
Hemoptizii	4	3,20 $\pm$ 1,57	3	5,45 $\pm$ 3,06	>0,05
Dureri toracice	2	1,60 $\pm$ 1,12	1	1,81 $\pm$ 1,80	>0,05

Starea generală ușor alterată a predominat în lotul de studiu II (50 (40,00±4,38%) de cazuri față de 3 (5,45±3,06%) cazuri în lotul de control 1). Starea generală mediu alterată a predominat nesemnificativ la bolnavii lotului de control 1, 41 (74,54±5,87%) de cazuri comparativ cu 75 (60,00±4,38%) de cazuri în lotul de studiu II. Pacienții în stare gravă au fost identificați doar în lotul de control 1 (8 (14,54±4,75%) bolnavi), similar și persoanele în stare extrem de gravă s-au identificat doar în lotul de control 1 (3 (5,45±3,06%) bolnavi, $p < 0,001$).

Evaluând tabloul clinic al loturilor investigate, am constatat o predominare, deși nesemnificativă, a bolnavilor cu sindromul de intoxicație. 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 în 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%) cazuri în lotul de control 1 cu $p < 0,001$; datele sunt prezentate în Tabelul 4.19.

Tabelul 4.19. Spectrul simptomatologiei clinice (abs.,%)

Semne clinice	Lotul de studiu II (n=125)		Lotul de control 1 (n=55)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Sdr. intoxicație	84	67,20±3,09	49	89,09±4,21	<0,001
Astenie	84	67,20±3,09	49	89,09±4,21	<0,001
Scădere ponderală	109	88,37±2,82	18	32,72±6,32	<0,001
Inapetență	114	88,37±2,82	26	47,27±6,73	<0,001
Transpirații	36	28,80±4,63	30	54,54±6,71	<0,001
Febră	26	20,15±3,53	30	54,54±6,71	<0,001
Subfebrilitate	11	8,52±2,45	14	25,45±5,87	<0,01
Sdr. bronhopulmonar	77	61,60±4,35	55	100	<0,001
Tuse	77	61,60±4,35	55	100	<0,001
Tuse seacă	12	9,60±4,12	0	0	>0,05
Tuse productivă	65	52,00±4,46	55	100	<0,001
Expect. seromucoase	21	16,80±3,44	8	14,54±4,75	>0,05
Expect. mucopurulente	44	35,20±4,27	47	85,45±4,75	<0,001
Durere toracică	2	1,60±1,12	9	16,36±4,98	>0,05
Hemoptizii	4	3,20±1,57	3	5,45±3,06	>0,05
Dispnee	15	12,00±2,90	38	69,09±6,23	<0,001
Dispnee MRC1	0	0	3 din 38	7,89±4,37	>0,05
Dispnee MRC2	11 din 15	73,33±11,42	19 din 38	50,00±8,11	>0,05
Dispnee MRC3	4 din 15	26,67±11,42	6 din 38	15,78±5,91	>0,05

Particular, în lotul de control 1 am observat predominarea febrei și a temperaturii subfebrile, febră în 30 (54,54±6,71%) de cazuri față de 26 (20,15±3,53%) în lotul de studiu II, $p < 0,01$ și 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. Însă persoanele cu tuse productivă cu expectorații seromucoase au predominat în lotul de studiu II, 77 (61,60±4,35%) de cazuri, comparativ cu 55 (100%) de cazuri în lotul de

control 1, iar bolnavii cu expectorații mucopurulente au predominat în lotul de control 1 – 47 (85,45±4,75%) de cazuri față de 44 (35,20±4,27%) de cazuri în lotul de studiu II. Deși bolnavii cu dispnee au fost similar repartizați în loturi, calificându-le conform criteriilor MRC, am constatat că doar dispneea de gradul 1 s-a manifestat predominant în lotul de control 1, 3 (7,89±4,37%) cazuri față de 0 cazuri în lotul de studiu II ($p>0,05$) (Tabelul 4.19).

Analizând ansamblul particularităților de depistare și spectrul clinic, putem stabili că modalitatea de depistare pasivă, tardivă și expresivitatea mărită a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar au definit particularitățile clinice ale tuberculozei pulmonare. Am constatat, că bolnavii cu comorbidități au fost repartizați aproximativ similar în ambele loturi, 55 (44,00±4,44%) de cazuri în lotul de studiu II și 41 (74,54±5,87%) de cazuri în lotul de control 1. Comparând în ansamblu datele Tabelului 3.48, am stabilit o pondere similară a comorbidităților la bolnavii din ambele loturi, alcoolismul cronic a predominat în lotul bolnavilor de tuberculoză, iar bolile cardiovasculare în lotul de control 1 – 16 (39,02±7,61%) cazuri față de 0 în lotul de studiu II; datele sunt prezentate în Tabelul 4.20.

Tabelul 4.20. Structura ponderală a bolilor asociate (abs.,%)

Indicatori	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n=55)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
Cu comorbidități	55 din 125	44,00±4,44	41 din 55	74,54±5,87	<0,001
BCRN	21	38,18±6,55	4	9,75±4,63	<0,001
BAGI	18	32,72±6,32	8	19,51±6,18	<0,001
Boli hepatice	5	9,09±3,87	4	9,75±4,63	>0,05
Boli renale cronice	0	0	1	2,43±2,40	>0,05
Diabet zaharat	8	14,54±4,75	4	9,75±4,63	>0,05
B 20	3	5,45±3,06	1	2,43±2,40	>0,05
Boli cardiovasculare	0	0	16	39,02±7,61	<0,001
Alcoolism cronic	0	0	1	2,43±2,40	>0,05

Notă: BAGI – bolile aparatului gastrointestinal, inclusiv ulcerul gastro-duodenal, gastrita, enterocolitele;
BCRN – bolile cronice respiratorii nespecifice, inclusiv bronșita cronică, BPOC; Boli hepatice inclusiv ciroză hepatică, hepatita cronică.

Datele examenului auscultativ au stabilit că semnele obiective stetoacustice de condensare pulmonară și ralurile bronșice au predominat la bolnavii cu tuberculoză limitată, aceasta demonstrând gradul extins al afectării parenchimului pulmonar (raluri sibilante la 6 (4,80±1,91%) bolnavi în lotul de studiu II și raluri subcrepitante la 19 (15,20±3,21%) bolnavi, comparativ cu 8 (17,77±5,69%) bolnavi în lotul de control 1; datele sunt prezentate în Figura 4.7.

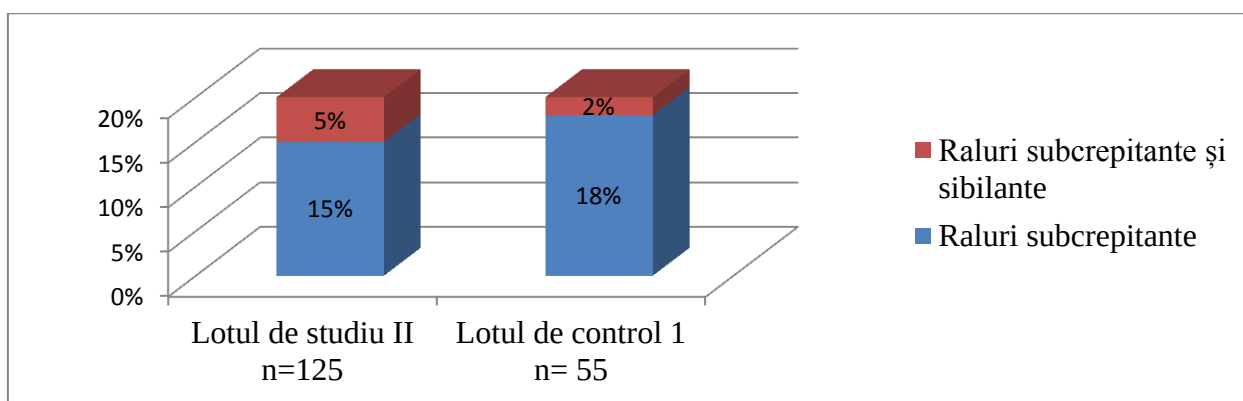


Figura 4.7. Semnele auscultative ale examenului obiectiv al toracelui (%).

Examenul microbiologic al sputei în lotul de control 1 a identificat o pondere mare a bolnavilor la care s-a izolat *Streptococcus pneumoniae* în lotul de control 1 – 16 (29,09±6,12%) cazuri. Am constatat izolarea *Candidei* într-o proporție semnificativă, în 12 (21,82±5,57%) cazuri. Într-o proporție mai mică s-au izolat *Stafilococcus aureus* în 2 (3,64±2,52%) cazuri, *Klebsiella pneumoniae* în 3 (5,46±3,07%) cazuri. Am constatat o pondere mare a specimenelor 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 tuberculoză pulmonară limitată. Respectiv, la 121 (96,80±1,57%) de bolnavi din aceștia au fost afectate 2 segmente, ceilalți 4 (3,20±1,57%) bolnavi având 1 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 infiltrație în 125 (100%) de cazuri, distrucții pulmonare în 14 (11,20±2,82) cazuri, diseminație bronhogenă în 8 (6,40±2,18%) cazuri în lotul de studiu II. Semnele 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 durata mare de evoluție a procesului specific. Pleurezie s-a identificat într-o proporție mică de cazuri, 6 (4,80±1,91%) cazuri în lotul de studiu II. Analizând rezultatele bolnavilor din lotul de control 1, am constatat afectarea limitată a parenchimului pulmonar. Astfel, un singur segment a fost afectat doar în 5 (9,09±3,87%) cazuri, iar 2 segmente afectate s-au consemnat în 48 (87,27±4,49%) de cazuri. Un singur plămân a fost afectat la 40 (72,72±6,00%) de bolnavi, iar ambii plămâni – la 15 (27,27±6,00%) bolnavi. Deși semnul definitoriu al tuberculozei precum infiltrația pulmonară a fost stabilit la toți pacienții investigați, caracterele sale de gravitate precum distrucția parenchimatoasă și diseminația au prevalat nesemnificativ în lotul bolnavilor de tuberculoză (14 (11,20±2,82%) cazuri față de pneumonie trenantă în 3 (5,45±3,06%) cazuri). Aderențe pleurale

s-au înregistrat în 18 (32,72±6,32%) cazuri în lotul de control 1; datele sunt prezentate în Tabelul 4.21.

Tabelul 4.21. Aspecte radiologice caracteristice (abs.,%)

Semne radiologice	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n = 55)		p
	n	P ± ES (%)	n	P ± ES (%)	
1 segment	4	3,20±1,57	5	9,09±3,87	>0,05
2 segmente	121	96,80±1,57	48	87,27±4,49	>0,05
3 segmente	0	0	0	0	>0,05
Mai mult 3 segmente	0	0	2	3,63±2,52	>0,05
Unilateral	118	94,40±1,57	40	72,72±6,00	<0,001
Bilateral	7	5,60±2,05	15	27,27±6,00	<0,001
Infiltrație	125	100	55	100	>0,05
Destrucție	14	11,20±2,82	3	5,45±3,06	>0,05
Diseminație	8	6,40±2,18	0	0	>0,05
Pleurezie	6	4,80±1,91	0	0	>0,05
Fibroză pulmonară	0	0	10	18,18±5,20	<0,001
Aderențe pleurale	15	12,00±2,90	18	32,72±6,32	>0,05

Analizând evoluția tabloului radiologic sub tratamentul etiologic, am constatat la finele curei de tratament etiotrop o resorbție parțială la majoritatea bolnavilor investigați, iar resorbția considerabilă a predominat la bolnavii lotului de studiu II, 47 (37,60±4,33%) de cazuri, comparativ cu 10 (18,19±5,20%) cazuri în lotul de control 1 (p<0,01). Evoluția semnelor radiologice constatate la finele tratamentului este reflectată în Tabelul 4.22.

Tabelul 4.22. Evoluția semnelor radiologice la finele tratamentului (abs.,%)

Semne radiologice	Lotul de studiu II (n = 125)		Lotul de control 1 (n=55)		p
	n	P±ES (%)	n	P±ES (%)	
Resorbție parțială	76	60,80±4,40	42	76,36±5,73	<0,05
Resorbție considerabilă	47	37,60±4,33	10	18,19±5,20	<0,01
Staționare	2	1,60±1,12	0	0	>0,05
Neevaluat	0	0	3	5,45±3,06	>0,05

Analizând sintetic datele anterior expuse, constatăm că particularitatea radiologică ce conferă severitate procesului specific este localizarea limitată a tuberculozei, cu afectarea unui plămân, agravată de distrucții și diseminație. Fibroza pulmonară poate fi apreciată ca particularitate, deoarece demonstrează capacitatea de reabilitare limitată a funcției pulmonare. Involuția lentă sub acțiunea tratamentului antituberculos demonstrează caracterul procesului specific. Pacienții cu tuberculoză au fost tratați conform schemei standard de tratament antituberculos, iar pacienții cu pneumonii au fost tratați conform protocolului clinic în vigoare la momentul respectiv. Rezultatele eficacității terapeutice au demonstrat un rezultat terapeutic mai bun în lotul bolnavilor de tuberculoză. Datele sunt prezentate în Tabelul 4.23.

Tabelul 4.23. Rezultatele terapeutice (abs.,%)

Rezultatul terapeutic	Lotul de studiu II (n =125)		Lotul de control 1 (n=55)		p
	n	P±ES (%)	n	P±ES (%)	
Succes terapeutic	125	100	52	94,5±3,06	>0,05
Neevaluat	0	0	3	1,83±3,06	>0,05
Durata de spitalizare (zile)	65	60,1±1,41	11	5,0±1,62	<0,001

Sinteza rezultatelor expuse în acest compartiment demonstrează că vârsta comparativ mai tânără, neangajarea în câmpul muncii, fumatul activ, condițiile de viață nesatisfăcătoare au caracterizat lotul bolnavilor de tuberculoză. Deși medicul de familie este implicat în evaluarea primară a întregului contingent de bolnavi, diagnosticul de pneumonie trenantă a fost stabilit de specialistul ftiziopneumolog. Ponderea bolnavilor cu comorbidități a fost mai mare semnificativ în lotul de control 1, datorită vârstei mai înaintate în acest lot. Anumite comorbidități cu impact major asupra riscului de dezvoltare a tuberculozei, precum bolile cronice respiratorii nespecifice și bolile aparatului gastrointestinal au predominat semnificativ în lotul bolnavilor de tuberculoză, iar bolile aparatului cardiovascular au predominat în lotul bolnavilor de pneumonii trenante. Expresivitatea înaltă a simptomatologiei și durata mai mică a acuzelor sindromului de intoxicație au caracterizat lotul bolnavilor cu pneumonie trenantă. Totuși, anumite semne precum inapetența, care a cauzat scăderea ponderală mai severă, a predominat în lotul bolnavilor de tuberculoză. Datele examenului auscultativ nu determină diferențe între loturi, fapt confirmat și de localizarea limitată a procesului patologic la bolnavii investigați. Totuși, localizarea bilaterală a predominat semnificativ în lotul bolnavilor de tuberculoză. Rezultatele terapeutice au demonstrat o rată înaltă a vindecării în ambele loturi.

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

Întreg contingentul de indicatori anterior analizați a fost apreciat calitativ pentru obținerea diferențelor cu predictibilitate informativă între tuberculoza pulmonară infiltrativă limitată și pneumonia cu evoluție trenantă. Astfel, 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 diseminția bronhogenă. Predictibilitate 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 lotul de bolnavi cu tuberculoză pulmonară infiltrativă limitată, 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, este: consumul de alcool. Datele sunt prezentate în Tabelul 4.24.

Tabelul 4.24. Predictibilitatea comparativă a indicatorilor evaluați (abs.,%)

Factorii de risc	Tuberculoză extinsă/pneumonie severă		FA%	Tuberculoză limitată/pneumonie trenantă		FA%
	Riscul relativ	Î 95%		Riscul relativ	Î 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–,67	29,6
Localizare polisegmentară	9,95	1,50–66,0	89,9	-	-	
Localizare bilaterală	3,44	1,92–6,15	70,9	-	-	
Distrucții+diseminație	63,01	9,0-440,6	98,4	-	-	

Notă: FA–factor atribuabil.

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

Cantitatea leucocitelor a fost mai mare față de lotul martor în ambele loturi (Tabelul 4.25), însă mai exprimată în lotul de control 1 ($p < 0,001$) față de $p > 0,01$ pentru lotul de studiu II). Postcurativ s-a identificat diminuarea numărului leucocitar, însă gradul de concludență a fost atins doar de către lotul de studiu II ($p < 0,001$), obținându-se o diferență statistic concludentă între loturi ($p < 0,05$) cu un indicator mai mare în lotul de control 1. La inițierea tratamentului, ponderea leucocitelor segmentate a fost diminuată în ambele loturi, însă valoarea indicatorului s-a constatat a fi concludent mai mică față de lotul martor doar în lotul de control 1 ($p > 0,01$), obținându-se o diferență statistic concludentă între loturi ($p < 0,001$). Ponderea nesegmentatelor a fost semnificativ mai mare față de lotul martor doar în lotul de studiu II ($p < 0,001$), unde a diminuat concludent postcurativ ($p < 0,01$). Ca rezultat, s-a obținut o diferență semnificativă între loturi ($p < 0,01$) doar postcurativ, cu o valoare mai mare în lotul de control 1. Alte categorii celulare granulocitare (neutrofilele tinere, mielocitele și plasmocitele) nu au fost identificate în niciun lot; datele sunt prezentate în Tabelul 4.25.

Tabelul 4.25. Caracteristica formulei leucocitare ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=48)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite $10^9/l$	6,2±0,19	7,9±0,37●	6,1±0,17◆	8,2±0,63■	7,5±0,63
Neutr.segm. %	63,0±1,00	60,0±1,49	53,3±1,16◆	56,1±2,28●■	52,0±2,54
Neutr.nesegm.%	1,8±0,18	2,0±0,25	0,9±0,15◆	1,9±0,36■	1,6±0,26

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

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

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

Indicele Kalf-Kalif calculat conform formulei leucocitare a bolnavilor ambelor loturi nu se diferențiază semnificativ de valoarea calculată pentru lotul persoanelor sănătoase, însă a fost nesemnificativ mai mare în lotul de control 1. Tratamentul a contribuit la reducerea lui în ambele loturi, însă nesemnificativ. Indicele Ostrovski la bolnavii ambelor grupe a fost similar cu indicatorul persoanelor sănătoase. Tratamentul etiotrop a diminuat semnificativ indicatorul în lotul de studiu II, însă gradul concludenței statistice a fost atins doar în lotul de studiu II ($p<0,001$) și nesemnificativ în lotul de control 1. Indicele Vasiliev a fost mărit în ambele loturi, față de lotul martor, însă mai vădit în lotul de control 1 ($p<0,001$) față de lotul de studiu II ($p<0,05$). Tratamentul a contribuit la reducerea indicatorului, însă mai important în lotul de control 1 ($p<0,01$) față de lotul de studiu II ($p<0,05$), astfel încât indicatorul calculat pentru ambele loturi postcurativ nu se diferențiază de indicatorul lotului persoanelor sănătoase; datele sunt prezentate în Tabelul 4.26. 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 ($p<0,001$). 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 circulate cu masă moleculară medie (PEG-4,2%) a fost semnificativ mai mare în ambele loturi ($p<0,001$). 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 ($p<0,05$), fenomen ce a determinat menținerea indicatorului la un nivel de $p<0,001$. Concentrația serică a complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG-8,0%), având toxicitate mărită, a fost mai mare în ambele loturi ($p<0,001$). Tratamentul etiotrop a determinat diminuarea concentrației serice în ambele loturi la același nivel statistic ($p<0,05$) (Tabelul 4.26).

Tabelul 4.26. 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
Indice Kalf-Kalif u.c.	0,9±0,04	0,7±0,12	0,5±0,07	1,0±0,26	0,6±0,10
Indicele Ostrovski u.c.	1,6±0,3	1,7±0,11	1,2±0,07♦	1,7±0,21	1,4±0,18
Indicele Vasiliev u.c.	0,6±0,03	1,2±0,20●	0,5±0,07♦	1,7±0,44●	0,6±0,10♦
PEG-2,5% u.d.o.	11,2±0,74	29,8±4,14●	16,5±1,70♦	39,9±5,08●	18,5±1,2♦
PEG-4,2% u.d.o.	29,9±1,57	66,4±4,59●	47,3±4,09♦■	65,8±5,31●	50,4±2,0♦■
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.

Deci, indicatorii cantitativi și calitativi ai intoxicației endogene au fost mai sever perturbați în lotul pneumoniilor trenante și s-au reabilitat mai evident în lotul bolnavilor de tuberculoză. Motiv al reabilitării considerabile în acest lot a constituit durata mai îndelungată a tratamentului specific față de cel nespecific administrat în cazul pneumoniei trenante (Tabelul 4.26).

Rolul perturbărilor imunității nespecifice în funcție de specificitatea infiltratului pulmonar a fost evaluat prin prisma ponderii procentuale a limfocitelor CD16, componentelor sistemului reticulo-endotelial, concentrației și activității funcționale a complementului. Ponderea limfocitară a CD16 s-a constatat a fi mai mare semnificativ în lotul de studiu II ($p<0,01$) față de lotul martor și la un nivel aproape normal în lotul de control 1. Tratamentul antituberculos a contribuit la diminuarea semnificativă a indicatorului în lotul de studiu II ($p<0,001$) și a determinat o ușoară creștere în lotul de control 1. Activitatea hemolitică totală a complementului a fost diminuată semnificativ în ambele loturi, fără a atinge gradul concludenței statistice. Tratamentul etiotrop a contribuit la creșterea indicatorului, însă gradul concludenței statistice a fost atins doar în lotul de studiu II ($p<0,001$), apreciindu-se o diferență concludentă între loturi ($p<0,01$) cu un indicator mai mare în același lot. Concentrația serică a fracției C3 a complementului a fost aproximativ la același nivel cu cea a lotului martor în ambele loturi. Tratamentul etiotrop a contribuit la diminuarea indicatorului în ambele loturi, însă gradul concludenței statistice a fost atins doar de lotul de studiu II ($p<0,001$). Concentrația serică a fracției C4 a complementului a fost statistic mărită în ambele loturi, însă pragul statistic a fost atins doar de lotul de studiu II ($p<0,01$). Tratamentul etiotrop a diminuat indicatorul în ambele loturi, însă pragul semnificației statistice a fost atins doar de lotul de studiu II ($p<0,001$). Viteza de sedimentare a eritrocitelor la bolnavii ambelor loturi a fost mai mare, comparativ cu cea a persoanelor sănătoase ($p<0,001$). Tratamentul a determinat diminuarea indicatorului la același grad de semnificație statistică ($p<0,01$); datele sunt prezentate în Tabelul 4.27.

Tabelul 4.27. Indicatori ai rezistenței preimune ($M\pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Înainte	După	Înainte	După
CD-16 %	12,1 $\pm$ 0,51	15,0 $\pm$ 0,65●	10,0 $\pm$ 0,63◆	11,8 $\pm$ 0,33	12,5 $\pm$ 0,39■
AHTC CH ₅₀	59,8 $\pm$ 1,56	55,6 $\pm$ 1,96	67,8 $\pm$ 1,92◆	56,4 $\pm$ 1,03	59,8 $\pm$ 1,52■
C3 g/l	1,2 $\pm$ 0,06	1,22 $\pm$ 0,108	0,65 $\pm$ 0,042◆	0,96 $\pm$ 0,088■	0,81 $\pm$ 0,079
C4 g/l	0,5 $\pm$ 0,02	0,70 $\pm$ 0,053●	0,41 $\pm$ 0,033◆	0,56 $\pm$ 0,053	0,50 $\pm$ 0,041
VSHmm/oră	4,6 $\pm$ 0,20	36,7 $\pm$ 4,05●	18,6 $\pm$ 3,75◆	39,5 $\pm$ 3,73●	25,9 $\pm$ 2,32◆

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

◆—diferență statistic semnificativă între loturi pre- și postcurativ;

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

Ponderea procentuală a monocitelor a fost mărită în ambele loturi, însă gradul concludenței statistice a fost mai mare în lotul de studiu II ($p<0,001$), comparativ cu lotul de control 1

($p < 0,05$). Tratamentul a contribuit la reducerea indicatorului în ambele loturi, însă pragul statistic a fost atins doar de lotul de studiu II ($p < 0,05$). Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor apreciată prin testul de reducere a sării de blue-nitro-tetrasolium a fost normală în lotul de studiu II și diminuată semnificativ în lotul de control 1 ($p < 0,05$). Tratamentul a determinat creșterea activității funcționale ($p < 0,001$). Numărul fagocitar a fost diminuat semnificativ în lotul de control 1 ($p < 0,05$) și nemodificat semnificativ în lotul de studiu II. Tratamentul a determinat creșterea indicatorului, însă gradul semnificației statistice a fost mai mare în lotul de studiu II ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de control 1 ($p < 0,05$). Indicele fagocitar nu s-a diferențiat semnificativ în ambele loturi față de indicatorul persoanelor sănătoase precurativ. Tratamentul a contribuit la majorarea indicatorului cu un grad similar al semnificației statistice ($p < 0,01$). Deci, indicatorii care demonstrează activitatea sistemului reticulo-endotelial au demonstrat un grad mai înalt al perturbărilor sistemului reticulo-macrofagal și o reabilitare mai puțin eficace în lotul bolnavilor de pneumonii trenante ; datele sunt prezentate în Tabelul 4.28.

Tabelul 4.28. Indicatori ai sistemului fagocitar ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Înainte	După	Înainte	După
Monocyte %	$6,5 \pm 0,22$	$11,2 \pm 0,97 \bullet$	$8,3 \pm 0,68$	$8,6 \pm 0,79 \bullet \blacksquare$	$8,4 \pm 0,92$
NBT u.c.	$0,14 \pm 0,006$	$0,14 \pm 0,009$	$0,18 \pm 0,006 \blacklozenge$	$0,12 \pm 0,005 \bullet \blacksquare$	$0,16 \pm 0,007 \blacklozenge \blacksquare$
NF %	$76,9 \pm 0,86$	$78,5 \pm 1,35$	$87,0 \pm 1,74 \blacklozenge$	$73,0 \pm 2,00 \blacksquare$	$80,3 \pm 2,70 \blacklozenge \blacksquare$
IF u.c	$4,6 \pm 0,17$	$5,1 \pm 0,20$	$5,8 \pm 0,17 \blacklozenge$	$4,9 \pm 0,20$	$5,7 \pm 0,15 \blacklozenge$

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.

Ponderea procentuală a limfocitelor a fost mai mare în lotul de control 1 ($p < 0,001$) și mai mică în lotul de studiu II ($p > 0,05$) față de lotul martor, obținându-se o diferență concludentă între loturi ($p < 0,01$). Tratamentul a contribuit la creșterea indicatorului la bolnavii ambelor loturi, însă gradul concludenței a fost atins doar în lotul de studiu II, demonstrându-se și la etapa postcurativă o diferență concludentă între loturi ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,01$). 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 de lotul de control 1 ($p < 0,01$). Activitatea funcțională a limfocitelor T, apreciată prin testul de transformare blastică a limfocitelor, a fost diminuată în ambele loturi ($p > 0,001$); datele sunt prezentate în Tabelul 4.29.

Tabelul 4.29. Indicatorii ai imunității celulare (M ± ES)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Înainte	După	Înainte	După
Limfocite %	36,1±0,33	23,3±1,12●	33,8±1,49◆	30,3±2,29●■	35,1±2,44■
CD3 %	67,4±0,53	57,2±1,52●	63,7±1,59◆	58,6±1,37●	65,1±1,46◆
CD4 %	38,3±0,59	41,1±1,02●	46,1±1,41◆	39,2±0,37	40,2±0,42
CD8 %	29,6±0,75	16,1±1,33●	17,6±1,24	15,0±0,91●	19,4±0,92◆
TTBL cu PHA %	79,9±1,16	62,1±1,62●	70,3±0,87◆	59,6±1,17●	68,3±1,27◆

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

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

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

Ponderea limfocitelor CD20 a fost crescută în ambele loturi față de lotul martor ($p<0,001$).

Tratamentul a contribuit la reducerea indicatorului în ambele loturi ($p<0,001$). Titrul seric al IgG a fost crescut în ambele loturi față de lotul martor ($p<0,001$). Titrul IgA a fost crescut semnificativ în ambele loturi, comparativ cu lotul martor, însă mai sensibil în lotul de studiu II ($p<0,001$), față de lotul de control 1 ($p<0,05$), 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. Concentrația serică a anticorpilor naturali a fost diminuată în ambele loturi, la același nivel ($p<0,001$). Tratamentul a contribuit la creșterea indicatorului, însă mai considerabil în lotul de studiu II ($p<0,001$) față de lotul de control 1 ($p<0,05$). Deci, valorile cantitative ale indicatorilor care apreciază gradul perturbărilor imunității umorale au demonstrat un titru mai înalt al imunoglobulinelor și o rigiditate relativă sub influența tratamentului antituberculos în lotul de studiu II, pe de altă parte – indicatori mai puțin perturbați și o reabilitare mai eficientă în lotul bolnavilor de pneumonii trenante; datele sunt prezentate în Tabelul 4.30.

Tabelul 4.30. Indicatorii ai imunității umorale (M ± ES)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Înainte	După	Înainte	După
CD-20 %	9,8±0,51	14,6±0,55●	8,8±0,56◆	13,8±0,45●	7,9±0,36◆
IgG g/l	12,3±0,27	16,7±0,36●	15,4±0,33◆	16,2±0,24●	15,6±0,26
IgA g/l	2,6±0,10	3,4±0,12●	3,1±0,11◆	3,1±0,07●	2,9±0,07
IgM g/l	1,4±0,06	1,5±0,07	1,3±0,07	1,4±0,05	1,3±0,04
AN titru	2,5±0,08	1,6±0,09●	2,3±0,15◆	1,6±0,11●	1,9±0,07◆■

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

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

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

Ponderea procentuală a eozinofilelor a fost crescută în ambele loturi, însă gradul concludenței statistice a fost atins doar de lotul de studiu II ($p>0,05$). Tratamentul a contribuit la

creșterea nesemnificativă a indicatorului în lotul de studiu II și la reducerea indicatorului în lotul de control 1. Ponderea bazofilelor nu se diferențiază de indicatorul persoanelor sănătoase, de asemenea, nu s-a apreciat vreo dinamică evidentă sub influența tratamentului. Cantitatea IgE în ambele loturi a fost mai mare, comparativ cu lotul martor, însă mai accentuată în lotul de studiu II ($p<0,001$), față de lotul de control 1 ($p<0,01$), determinându-se o diferență concludentă între loturi ($p<0,01$) cu un indicator mai mare în lotul de studiu II. Tratamentul a contribuit la reducerea IgE în ambele loturi, însă pragul statistic a fost atins doar de lotul de studiu II ($p<0,05$). Indicele imuno-reglator CD4/CD8 s-a constatat a fi mărit în ambele loturi, însă gradul concludenței statistice a fost mai mare în lotul de studiu II ($p<0,001$) față de lotul de control 1 ($p<0,01$). Tratamentul a contribuit la diminuarea indicatorului, însă gradul de semnificație statistică a fost atins doar de lotul de control 1 ($p<0,05$). Indicatorul leucocitar al alergiei la bolnavii ambelor loturi nu se diferențiază semnificativ de indicatorul persoanelor sănătoase. Tratamentul a determinat reducerea valorii indicatorului în ambele loturi. Deci, indicatorii, precum ponderea înaltă a eozinofilelor, concentrația serică mărită a IgE, valoarea mărită a indicatorului imuno-reglator au constatat un grad înalt al hipersensibilizării și o reabilitare mai puțin sensibilă a lotului pacienților cu tuberculoză față de lotul bolnavilor de pneumonie trenantă. Evaluarea funcțională a limfocitelor conform testului de transformare blastice 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 ($p<0,001$) și în lotul de control 1 ($p<0,001$), stabilindu-se o diferență concludentă între loturi ($p<0,001$). Tratamentul antituberculos a contribuit la reducerea concludentă a concentrației mărite a anticorpilor antituberculoși în lotul de studiu II ($p<0,001$) și s-a menținut la o valoare similară în lotul de control 1, de asemenea cu o diferență concludentă între loturi ($p<0,001$); datele sunt prezentate în Tabelul 4.31.

Tabelul 4.31. Indicatorii ai expresivității reacțiilor alergice ($M\pm ES$)

Indicatori	Lotul martor n=50	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Înainte	După	Înainte	După
Eozinofile %	$1,8 \pm 0,20$	$3,3 \pm 0,59\bullet$	$3,4 \pm 0,93$	$2,9 \pm 0,56$	$2,8 \pm 0,60$
Bazofile %	$0,2 \pm 0,04$	$0,2 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,10$	$0,2 \pm 0,13$	$0,2 \pm 0,07$
IgE IU/ml	$17,4 \pm 1,28$	$242 \pm 40,7\bullet$	$124 \pm 28,6\blacklozenge$	$92 \pm 27,9\bullet\blacksquare$	$88 \pm 19,2$
CD4/CD8 u.c.	$1,3 \pm 0,04$	$3,3 \pm 0,65\bullet$	$3,0 \pm 0,36$	$2,8 \pm 0,21\bullet$	$2,2 \pm 0,10\blacklozenge\blacksquare$
ILA u.c.	$0,88 \pm 0,415$	$0,7 \pm 0,11$	$0,4 \pm 0,07$	$1,0 \pm 0,24$	$0,6 \pm 0,10$

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.

Nivelul hipersensibilizării limfocitare la antigenii bacterieni nespecfici, precum la antigenii stafilococici a fost constatat semnificativ mai înalt în ambele loturi, însă gradul semnificației statistice a fost mai mare în lotul de control 1 ($p<0,001$) față de lotul de studiu II ($p<0,05$), obținându-se o diferență concludentă între loturi ($p<0,001$). Tratatamentul a contribuit la creșterea concludentă a sensibilizării în ambele loturi, însă mai pronunțată în lotul de control 1 ($p<0,001$) față de lotul de studiu II ($p<0,05$). O dinamică similară s-a observat și în cazul sensibilizării 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 ($p<0,001$) obținându-se o diferență semnificativă între loturile de bolnavi ($p<0,001$). Postcurativ indicatorul s-a constatat a fi crescut în ambele loturi ($p<0,001$). O dinamică similară a imunității umorale a fost identificată și în cazul hipersensibilizării la antigenii streptococici. Astfel încât a fost obținută o valoare concludent mărită în lotul de control 1 față de martorul ($p<0,01$) dar și față de lotul de studiu II ($p<0,001$). Postcurativ s-a apreciat o creștere a sensibilizării la antigenele streptococice în ambele loturi, însă mai pronunțat în lotul de control 1 ($p<0,001$) și doar un grad mai mic de concludență în lotul de studiu II ($p<0,01$). Deci, sensibilizarea limfocitară la antigenii stafilococici, streptococici și pneumococici a fost pronunțată și a diminuat mai dificil în lotul bolnavilor cu pneumonii trenante. Concomitent sensibilizarea la antigenii micobacterieni a fost crescută în lotul de studiu II, tratamentul crescând în continuare indicatorul, probabil datorită antigenilor micobacterieni eliberați sub acțiunea tratamentului etiotrop ; datele sunt prezentate în Tabelul 4.32.

Tabelul 4.32. 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)	
		Înainte	După	Înainte	După
TTBL tuberculin %	2,0±0,21	4,8±0,48●	6,9±0,47♦	0,8±0,14●■	1,0±0,12■
TTBL stafilococ %	1,7±0,21	2,6±0,31●	3,8±0,46♦	4,1±0,23●■	5,7±0,24♦■
TTBL streptococ %	1,3±0,18	1,8±0,28	3,1±0,31♦	3,1±0,33●■	4,5±0,19♦■
TTBL pneumococ %	0,7±0,12	0,6±0,13	1,2±0,15♦	1,2±0,10●■	2,0±0,11♦■
Ac antiTB udo	2,3±0,09	3,9±0,41●	2,4±0,29♦	0,5±0,08●■	0,5±0,06■

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

♦—diferență statistic semnificativă între loturi înainte și după tratamentul intensiv;

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

Indicatorul reactivității imune și indicele adaptabilității au demonstrat o dinamică diferită. Indicele leucocitar al imunoreactivității și indicele de adaptare precurativ au fost semnificativ mai mic în lotul de studiu II ($p<0,001$ pentru ILI și $p<0,001$ pentru IA) față de lotul martor, iar în lotul de control 1 s-au constatat a fi mai mari față de lotul de studiu II ($p<0,001$ pentru ILI și $p<0,01$ pentru IA). Tratatamentul a contribuit la creșterea indicatorilor doar în lotul de studiu II ($p<0,001$ pentru ILI și $p<0,001$ pentru IA); datele sunt prezentate în Tabelul 4.33.

Tabelul 4.33. Indicatori leucocitari ai imunoreactivității și adaptabilității celulare ($M \pm ES$)

Indicatori	Lotul martor (n=50)	Lotul de studiu II (n=21)		Lotul de control 1 (n=26)	
		Înainte	După	Înainte	După
ILI u.c.	0,61±0,008	0,4±0,02●	0,6±0,04♦	0,7±0,07	0,7±0,06
IA u.c.	0,64±0,009	0,4±0,02●	0,6±0,04♦	0,6±0,07	0,7±0,07

Sintetizând datele obținute, se constată că formula leucocitară a demonstrat modificări aproximativ similare în ambele loturi, cu o reabilitare notorie în lotul bolnavilor de tuberculoză. Acest fenomen este determinat de durata mai îndelungată a tratamentului specific față de cel nespecific administrat bolnavilor incluși în studiu. Indicatorii matematici ai intoxicației endogene au fost majorați semnificativ în lotul bolnavilor de pneumonii trenante și s-au reabilitat evident în lotul bolnavilor de tuberculoză. Indicatorii matematici ai imunoreactivității și adaptabilității s-au determinat a fi mai grav diminuați în tuberculoză, apreciindu-se o reabilitare mai evidentă în același lot. Concentrația serică a complexelor imune circulante a apreciat un grad mai sever al intoxicației endogene în lotul bolnavilor de pneumonii trenante, rezultate care au confirmat corectitudinea valorilor indicatorilor matematici. Anumite perturbări imune specifice lotului de tuberculoză, precum: deficiența imună nespecifică, diminuarea activității hemolitice a complementului, nivelul seric înalt al fracțiunilor C3 și C4 ale complementului, au manifestat o dinamică mai lentă de reabilitare în lotul bolnavilor de tuberculoză față de lotul bolnavilor cu pneumonie. Indicatorii funcționali ai sistemului reticulo-endotelial, precum ponderea monocitelor, testul de reducere a sării nitro-blue-tetrasolui, indicele și numărul fagocitar, au fost diminuați la un grad mai înalt și s-au reabilitat mai puțin eficace în lotul bolnavilor de pneumonii trenante. Deficitul indicatorilor cantitativi ai imunității celulare, precum ponderea limfocitelor din totalitatea elementelor formulei leucocitare, a fost mult mai mic în lotul bolnavilor de tuberculoză față de bolnavii de pneumonii, deși repartiția subpopulațiilor limfocitare nu s-a diferențiat între loturi. Indicatorii imunității umorale au fost perturbați similar în ambele loturi, iar la finele tratamentului valorile se mențineau mai înalte în lotul cu tuberculoză, fenomen confirmat și de indicatorii reacțiilor de hipersensibilizare/alergice. Notoriu s-au apreciat diferențe concludente între rezultatele reacțiilor de transformare blastică a limfocitelor la diferiți reagenți. Astfel, sensibilizarea limfocitelor la antigenii micobacterieni a fost cu mult mai mare la bolnavii de tuberculoză, iar la antigenii nespecfici – la bolnavii de pneumonii. Elocvent mărit a fost titrul anticorpilor antituberculoși în lotul bolnavilor de tuberculoză.

4.8. Optimizarea diagnosticului clinic al tuberculozei pulmonare prin identificarea criteriilor de diagnostic diferențial al infiltratului pulmonar specific cu cel nespecific

A fost elaborată metoda folosită în diagnosticul etiologic al proceselor infiltrative pulmonare, care include identificarea criteriilor de diagnostic diferențial la pacienții cu factori de risc, dinamică clinico-radiologică progresivă și rezultatul negativ la examenul microbiologic (microscopică prin colorația Ziehl-Neelson și examenul molecular genetic GeneXpert MTB/Rif).

Creșterea sensibilității diagnosticului de tuberculoză este determinată de utilizarea setului de criterii sociale propus: vârstă, caracteristici demografice, statut economic, condiții de trai, nivel de școlarizare, statut civil, particularități cu risc (migrant, istoric de detenție, consum de alcool, tabagism activ), particularități cu risc epidemiologic (contactul tuberculos), clinico-radiologice (debut, scăderea ponderală marcată, transpirațiile profuze, subfebrilitatea vesperală, afectarea ambilor plămâni, distrucție și diseminație, evoluția lentă a infiltratelor pulmonare sub acțiunea tratamentului etiotrop) și investigații imune specifice (reacția de transformare blastică a limfocitelor și concentrația serică a anticorpilor antituberculoși). Metoda constă în identificarea indicatorilor enumerați la pacientul suspect pentru tuberculoză și sumarea coeficienților caracteristici pentru fiecare dintre factorii de risc identificați; conform Tabelului 4.34.

Tabelul 4.34. Predictibilitatea indicatorilor evaluați și coeficientul de calcul

	Indicatori	Factor risc	Coeficient
1	Sociali		
1.1	Statut economic dezavantajat	mediu	0,666
1.2	Vâsta <45 de ani	mic	0,333
1.3	Reședință urbană	mare	0,999
1.5	Pauperitate	mediu	0,666
1.6	Nivelul de școlarizare primar&incomplet	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	mediu	0,666
1.11	Consumul de alcool	mic	0,333
2	Epidemiologici		
2.1	Contactul tuberculos	mare	0,999
3	Clinico-radiologici		
3.1	Debut tardiv	mare	0,999
3.2	Scădere ponderală	mare	0,999
3.3	Transpirații profuze	mic	0,333
3.4	Localizare pulmonară bilaterală	mediu	0,666
3.5	Distrucție	mare	0,999
3.6	Diseminație	mare	0,999
3.7	Resorbție parțială	mare	0,999
4	Imunologici		
4.1	RBTL la tuberculină pozitivă (↑)	mare	0,999
4.2	Anticorpi antituberculoși (IgG)	mare	0,999

Metoda de calcul al probabilității diagnosticului de tuberculoză constă în sumarea coeficienților atribuiți fiecărui factor de risc. Numărul obținut se aproximează până la cea mai apropiată valoare a numărului întreg. Dacă pacientul acumulează 11 puncte, probabilitatea diagnosticului de tuberculoză este în medie 95%. Metoda propusă contribuie la mărirea sensibilității procedurii de diagnostic în comparație cu prototipul (care are o sensibilitate de 20-40% pentru algoritmul ce utilizează examenul microscopic al sputei), ceea ce se manifestă prin creșterea cu 74-54% față de valoarea conferită de prototip. A fost calculată suma coeficienților atribuiți factorilor identificați, constatându-se că cel puțin 11 puncte au acumulat 122 (94,57±1,99%) de bolnavi lotului de studiu și doar 2 (3,07±2,14%) bolnavi ai lotului de control. Rezultatele obținute au permis argumentarea eficacității metodei propuse.

Analiza concluzivă a datelor expuse în acest subcapitol ne determină să afirmăm, că factorii de risc biologici, sociali și epidemiologici au cauzat mai frecvent dezvoltarea tuberculozei pulmonare. Expresivitatea redusă a simptomatologiei și afectarea uni,bisegmentară a plămânilor a prevalat în lotul tuberculozei limitate, iar sindromul de intoxicație și bronhopulmonar manifest, cauzat de afectarea extinsă parenchimotoasă, a caracterizat pacienții cu pneumonie trenantă.

Indicatorii cantitativi ai leucogramei au reflectat răspunsul inflamator sistemic precurativ mai intens în lotul bolnavilor de pneumonie trenantă, confirmat și de devierea la stânga a formulei leucocitare. Deși a fost demonstrată o ușoară ameliorare a perturbărilor imune sub acțiunea tratamentului etiologic în ambele loturi, valorile normale au fost atinse doar în lotul pneumoniilor trenante. Corelația clinico-imunologică a fost reprezentată de indicatorii matematici ai intoxicației endogene, care au demonstrat perturbări importante în lotul bolnavilor cu tuberculoză limitată, fiind moderat modificați în lotul pneumoniilor trenante. Severitatea intoxicației endogene a fost confirmată prin concentrația serică înaltă a complexelor imune circulante. Imunitatea nespecifică sever perturbată la bolnavii de tuberculoză pulmonară limitată a fost caracterizată prin limfopenia CD16, reducerea cantitativă și calitativă a complementului și fracțiunilor sale, a componentelor și indicatorilor sistemului macrofagal. Gradul severității perturbărilor imune și dinamica mai lentă de recuperare imună au diferențiat lotul bolnavilor de tuberculoză limitată față de lotul pneumoniilor trenante. Imunitatea celulară a fost diminuată în lotul bolnavilor de tuberculoză limitată, reabilitându-se la valori cvasinormale doar în lotul pneumoniilor trenante. Deficiența mai importantă a imunității celulare a fost compensată de hiperactivarea imunității umorale, apreciată prin creșterea ponderii limfocitelor CD20, titrului IgG, IgA, IgM. Indicatorii sever perturbați au diminuat mai evident în lotul pneumoniilor trenante fără dinamică concludentă în lotul bolnavilor de tuberculoză limitată. Sensibilizarea limfocitară la antigenii micobacterieni și concentrația serică

a anticorpilor antituberculoși a diferențiat lotul bolnavilor de tuberculoză de lotul pneumoniilor trenante. Sensibilizarea limfocitară la antigenii cocici și dinamica în creștere sub acțiunea tratamentului antibiotic nespecific a diferențiat pneumoniile trenante de infiltratul specific.

4.9. Concluzii la subcapitolul 4

1. Particularitățile biologice, caracteristicile sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară au demonstrat, că persoanele de sex masculin, vârsta tânără, statutul economic precar (indivizi neangajați în câmpul muncii, prestatori de munci necalificate), nivelul educațional scăzut, statutul de persoană solitară, deprinderile nocive, particularitățile epidemiologice agravante au predispus la tuberculoză pulmonară.
2. Caracteristica cantitativă și calitativă a perturbărilor formulei leucocitare a demonstrat prezența unui răspuns inflamator sistemic, supresia imunității celulare și a imunității nespecifice mai pronunțată la bolnavii de tuberculoză pulmonară. Gradul înalt al hipersensibilizării limfocitare la antigenii micobacterieni, confirmat de hiperactivitatea răspunsului umoral și de titrurile înalte ale imunoglobulinelor, a diferențiat specificitatea infiltratului pulmonar.
3. A fost elaborat tabel de diagnosticarea tuberculozei pulmonare; vezi Anexa 1. Cu scopul ameliorării 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 nespecfici (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 Anexa 2.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Particularitățile bolnavilor de TB pulmonară infiltrativă față de bolnavii cu pneumonii 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 [19, 20, 21, 23, 25].

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 diseminația 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 [18, 20, 21, 164].

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 cu 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 nespecfici (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) [98]. 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 [19]. 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 [14, 21].

7. În cercetarea actuală a fost soluționată problema științifică referitor la particularitățile clinico-paraclinice ale TB pulmonare infiltrative în tratamentul 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.

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 tuberculozei pulmonare infiltrative cu pneumonia comunitară cu evoluție severă și trenantă.

Recomandări practice

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 diseminație 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

1. Bivol S. Auditul clinic al cazurilor de co-infecției TB/HIV în R. Moldova. Chișinău, 2014, 84 p.
2. Botnaru V. Pneumoniile: ghid de practică medicală. Chișinău, 1999, 98 p.
3. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, 637 p.
4. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chișinău, 2004, 67 p.
5. Botnaru V. Semiologia radiologică a toracelui. Chișinău, 2005, 400 p.
6. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O. ș.a. Pneumonia comunitară – actualități evolutive radiologice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2007, nr. 5(14), p. 79-83.
7. Botnaru V., Rusu D., Maximenco E. Pneumonia comunitară la adult. Chișinău, 2008, 44 p.
8. Botnaru V., Rusu D. Pneumoniile. Chișinău, 2010, 350 p.
9. Botnaru V., Rusu D., Brocovschi V. ș.a. Pneumoniile comunitare – aspecte de management între ghiduri și realitate. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. 4, ediția XII, p. 297-302.
10. Botnaru V., Munteanu O., Balica I. ș.a. Imagistica toracică în cazuri clinice comentate. Chișinău, 2012, 384 p.
11. Capcelea L. Tuberculoza și factorii, ce influențează rata de succes. În: Curier Medical. Nr. 3 (327), 2012, p. 85-87.
12. Caraiani O., Zlepca V. Aspectele etiologice și clinico-diagnostice a pneumoniei comunitare cu evoluție trenantă. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2008, vol. 3, ediția IX, p. 202-205.
13. Caraiani O., Zlepca V. Pneumonia comunitară cu evoluție severă: etiologie, diagnostic și prognostic. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2009, vol. 3, ediția X, p. 206-209.
14. 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.
15. Caraiani O. Particularitățile clinico-paraclinice a pneumoniei cazeoase. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr. 4, p. 67-70.
16. 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. Chisinau, 2015, nr. 1, p. 208 -212.

17. Caraiani O., Niguleanu R., Lesnic E. Particularitățile clinice și morfopatologice ale infiltratelor pulmonare de diferită genă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chisinau, 2015, nr. 1, p. 201 -208.
18. Caraiani O. Cauzele evoluției severe a tuberculozei pulmonare în contextul strategiei DOTS. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chisinau, 2015, nr. 1, p. 230- 236.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Caraiani O., Lesnic E., Iavorschii 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.
26. Centrul Național de Management în Sănătate. Raport anual: Tuberculoza în Republica Moldova. Chișinău, 2009, 24 p.
27. Chesov D., Rusu D., Munteanu O. ș.a. Scorurile prognostice în contextul pneumoniilor gripale severe. În: Pneumologia. Revista Societății Române de pneumologie. București, România, 2012, nr 1 (16), p. 37-43.
28. Ciobanu S., Kavtaradze M. Raport de studiu: Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combateră a Tuberculozei din Republica Moldova. Chișinău: Imprintstar, 2010, 46 p.

29. Ciobanu A. ș.a. Raport de studiu: Evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratament a pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă înrolați în tratamentul DOTS-PLUS. Chișinău, 2010, 78 p.
30. Crudu V., Soltan V., Burinschi V. Raport de studiu național: Supravegherea rezistenței antituberculoase în Republica Moldova. Chișinău, 2006, 67 p.
31. Crudu V. Raport de studiu național: Supravegherea rezistenței antituberculoase în Republica Moldova. Chișinău, 2011, 34 p.
32. Didilescu C. Tuberculoza pulmonară. Ghid de diagnostic și tratament, 2005, p. 161-162.
33. Didilescu C. Tuberculoza în România între anii 2005-2009. În: Revista Medicală Română. București, 2009, nr 6(4), p.275-283.
34. Didilescu C. Tuberculoza în România. În: Pneumologie, 2011, nr 60, p. 70-73.
35. 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.
36. Dumitraș T., Matcovschi S. ș.a. Semnificația clinică a penicilinorezistenței streptococcus pneumoniae în cadrul pneumoniilor comunitare. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. 4, ediția XII, p. 311-316.
37. Dumitrași T., Matcovschi S. ș.a. Pneumoniile comunitare cauzate de Staphylococcus aureus: aspecte clinico-evolutive. În: Sănătatea Publică și Management. Chișinău, 2011, nr 2, p. 86-87.
38. Elmira I., Cioran N., Cocei H. Tuberculoza în România. În: Pneumologie. București. 2012, vol. 61, nr 2, p. 78-83.
39. Emelianov O. ș.a. Starea medico-socială a bolnavilor de tuberculoză a aparatului respirator și incapacitatea de muncă. În: Tezele al III-lea Congres Național de Ftiziopneumologie. Chișinău, 2005, p. 27-30.
40. Ețco C., Moroșanu M., Capcelea L. Medicina Socială. Îndrumări metodice. Chișinău: Editura Poligrafică, 2010, 302 p.
41. Ghinda S., Brumari A., Donica A. ș.a. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator nr 398, înregistrat la ICMP și C 10.11.1996.
42. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V. ș.a. Metoda determinării reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator nr 3, înregistrat la IFP 20.11.1997.
43. Ghinda S. Modificarea testului de reducere a nitro-blue-trazoliului. Certificat de inovator nr 4, înregistrat la IFP 20.11.1997.
44. Guila A., Ghinda S., Iavorschi C. ș.a. Reactivitatea imună și rezistența preimună a bolnavilor de tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză în funcție de capacitatea digestivă a

- neutrofilelor. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2016, nr 1 (50), p. 78.
45. Haidarlî I., Sain D., Pisarenco S. ș.a. Mortalitatea prin tuberculoza multidrogrezistentă în Republica Moldova în anul 2007. În: Al IV-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2009, p. 32.
 46. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr 1409 din 30.12.2005 „Cu privire la aprobarea Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006 - 2010”. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, Chișinău, 2006, nr. 16-19, art. 87.
 47. Iavorschi C., Nalivaico N., Sain D., Burinschi V. Serbulenco A. Situația epidemiologică a tuberculozei și sarcinile serviciului de ftiziopneumologie în realizarea Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei în Republica Moldova. În: Tezele al VI-lea Congres Național de Ftiziopneumologie. Chișinău, 2009, p.4-7.
 48. 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.
 49. Iavorschi C., Emelianov O., Bolotnicov V. ș.a. Depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare la etapă actuală. În: Curier Medical, 2012, nr 3 (327), p. 221-229.
 50. 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.
 51. Iavorschi C., Bolotnicov V., Emelianov O. ș.a. Problemele actuale în ftiziologie: tuberculoza pulmonară tardiv depistată (cazuri noi) cu evoluție nefavorabilă. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, ediția XIV, vol. III, p. 362-366.
 52. Iavorschi C., Emelianov O., Brumaru A. ș.a. Depistarea tuberculozei pulmonare în grupele de risc fizic sporit printre populația urbană. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, ediția XIV, vol. III, p. 367-370.
 53. Lesnic E., Ghinda S. Clinical and immunological correlation in patients with anti-tuberculosis treatment failure. În: Curierul Medical, Chișinău, 2014, vol. 57, nr. 3, p. 21- 29.
 54. Mitrea M., Radulescu A. Metode rapide de diagnostic al tuberculozei. În: Arta Medica Transilvanica, România, 2011, vol. 2, nr 4, p.155-158.
 55. Nalivaico N. Managementul tuberculozei în condițiile epidemiologice contemporane. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2012, 4 (43), p. 37-42.

56. Nalivaico N. Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologiei contemporane. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, nr 4 (32), p. 206-211.
57. Nicolaescu O. Pneumologie. București, 2012, p. 1-8.
58. Nicolaescu O. Tuberculoza pulmonară. București, 2014, 10 p.
59. Nicolenco N. Tuberculoza pulmonară și pneumonia: problema diagnosticului diferențial. În: Arta Medica, 2006, nr 3 (18), p. 14-17.
60. Ordinul Ministerului Sănătății al R. Moldova Nr. 180 ”Cu privire la implementarea Programului Național de Control al Tuberculozei în Republica Moldova 2011-2015”.
61. Petrescu Gh. Tuberculoza pulmonară. Cluj-Napoca, 2008, p. 93.
62. Pisarenco N. Diagnosticul radiologic al tuberculozei aparatului respirator. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2006, nr 2 (6), p. 81-84.
63. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la Adult. Chișinău, 2015, 120 p.
64. Rusu D., Botnaru V., Gorobeț E. ș.a. Aspecte clinico-evolutive ale pneumoniei comunitare. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2005, ediția VI, vol.3, p.246-249.
65. Rusu D. Pneumonia comunitară cu evoluție severă – masca cancerului bronșiolo-alveolar. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2005, ediția VI, vol.3, p.265-269.
66. 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.
67. Sain D., Haidarlî I., Palihovici C. ș.a. Probleme de management al controlului tuberculozei în R. Moldova. În: Curier Medical, 2012, nr 3, p. 295-297.
68. Scutelnicuic O. ș.a. Raport de studiu: Tuberculoza. Cunoștințe, atitudini și practici. Chișinău, 2008, 34p.
69. 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.
70. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău, 2009, 186 p.
71. Tolmaci V., Malanciuc Iu. Unele deficiențe manageriale ale controlului tuberculozei în Republica Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011, nr 4, p. 31-36.

72. Tudor E., Haidarlî I., Groza G. ș.a. Particularități morfologice ale tuberculozei pulmonare. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, nr 4(32), p 77.
73. Turcu T. Cauzele deceselor în tuberculoza pulmonară. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol.3, p. 238 -243.
74. Ustian A., Zbanț A., Cetulean M., Alexandru M. Eficacitatea tratamentului DOTS la cazurile noi de tuberculoză pulmonară în municipiul Chișinău. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, ediția XI, vol.3, p.285-288.
75. Ustian A., Zbanț A., Boblic R. Eficacitatea tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară HIV-infectați. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, ediția XII, vol. 3, p. 329-332.
76. Ustian A., Zbanț A., Boblic R. Evaluarea rezultatelor tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară prin metoda depistării. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol. 3, p. 187-191.
77. Ustian A., Vîlc V., Tacu L. ș.a. Caracteristica cazurilor noi de tuberculoză pulmonară în dependență de metoda de depistare. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol. 3, p. 184-187.
78. Ustian A., Vîlc V., Kulcițkaia S., ș.a. Dinamica eficacității tratamentului cazurilor noi de tuberculoză pulmonară în municipiul Chișinău. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, ediția XIV, vol. 3, p. 370-374.
79. Ustian A., Crudu V. ș.a. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoză pulmonară diagnosticați prin Xpert MTB/RIF. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 59-62.
80. Абдулаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комисарова О.Г. Бактерицидная активность легочных и циркулирующих фагоцитов при туберкулезе легких. В: Туберкулез и болезни легких. Москва, 2014, № 12, с. 8-24.
81. Алёнова А.Х., Хауадамова Г.Т., Мясникова Г.А. Клинико-иммунологические показатели у больных туберкулезом легких при рецидивах и неудачах лечения. В: Научные труды к конференции посвященной 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха. Москва, 2010, с. 280-282.
82. Бердюгина О.В., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. Функционально-метаболические изменения иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких. В: Уральский медицинский журнал. Урал, 2013, № 2, с. 121-127.

83. Бобылев А., Рачина С., Авдеев С. и др. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. В: Пульмонология. Москва. 2015, № 3, с.268.
84. Бородулин Б.Е., Курбатова Е.В., Бородулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика впервые выявленного туберкулеза в зависимости от способа выявления. В: Проблемы туберкулеза и болезней легких. Москва, 2007, № 8, с. 17-19.
85. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Методы выявления и распространенность процесса у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких в первичном звене здравоохранения. В: Пульмонология, 2009, № 3, с. 93-95.
86. Бородулина Е.А. Инфильтративный туберкулез и внебольничная пневмония. В: Монография, 2009, 75 с.
87. Васильев В.С., Комар В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине. В: Здравоохранение Белоруссии, 1983, № 2, с.38-40.
88. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. В: Лабораторное дело. Кишинев, 1982. № 2, с. 23-25.
89. Гинда С.С. Микрометод определения гетерофильных агглютининов. В: Лабораторное дело. Кишинев, 1984. № 3, с. 157-159.
90. Гинда С.С., Botnaru V. Характеристика Th-1 и Th-2 иммунного ответа у больных туберкулезом легких с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты. В: Проблемы туберкулеза и болезни легких. Москва, 2011, № 4, с. 103-104.
91. Гучев И.А., Синопальников А.И. Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: путь к единому стандарту. В: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Москва, 2008, № 10, с. 305-321.
92. Дворецкий Л.И., Налиткина А.А., Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза органов дыхания в многопрофильном стационаре. В: Проблемы туберкулеза и болезней легких. Москва, 2009, № 3, с. 9-14.
93. Дейкина О.Н., Мишин В.Ю., Малявин А.Г. Проблемы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких в общесоматическом стационаре. В: Проблемы туберкулеза и болезней легких. Москва, 2011, № 4, с. 122-123.
94. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010, 552 с.
95. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое. В: Врачебное дело, 1941, № 1, с. 31-36.
96. 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.

97. 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.
98. Караяни О., Гинда С., 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.
99. Кноринг Б.Е., Чужова Н.М., Сахарова И.Я. Определение состояния иммунитета и уровня цитокинов для оценки течения туберкулеза легких. В: Пособие для врачей и научных работников, работающих в области фтизиатрии. С-Петербург, 1998, 34 с.
100. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2002, 650 с.
101. Кноринг Б.Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции терапии. Автореф. дис. дра мед. наук. С-Петербург, 1996, 25 с.
102. 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).
103. Литвак А.И. Выбор вида электрофореза по реакции лейкоцитов у больных воспалением легких. В: Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. Москва, 1991, № 2, с. 41-43.
104. Мишин В.Ю., Ерохин В.В., Чуканов В.И. и др. Казеозная пневмония: диагностика, клиника, лечение. Методическое пособие для врачей. Москва, 2000, 7 с.
105. Мишин В.Ю., Назарова Н.В. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких. В: Проблемы туберкулеза. Москва, 2006, №10, с. 7-11.
106. Мордовская Л.И., Аксенова В.А., Шипина Л.К. и др. Антигенспецифическая индукция интерферона - γ в образцах крови *in vitro* для оценки противотуберкулезного иммунитета. В: Научные труды к конференции посвященной 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха. Москва, 2010, с. 48-52.
107. Мордвинов Г.В., Саин Д.О., Гинда С.С. и др. Экономичный способ определения циркулирующих в сыворотке иммунных комплексов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13.10.1992 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.

108. Наркевич А.Н., Корецкая Н.М. Значимость регулярного профилактического флюорографического обследования для своевременного выявления туберкулеза легких. В: Пульмонология, 2011, № 5, с. 69-72.
109. Новиков Д. К., Фрейдлин И.С. Медицинская иммунология. Минск: Высшая школа, 2005, 301 с.
110. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Серебрякова В.А. и.д. Иммунный статус больных инфильтративным туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии. В: Иммунология, 2007, № 28, с. 27-30.
111. Николаева С.В. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулёза лёгких при развитии побочного действия противотуберкулёзных препаратов. Дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2003, 145 с.
112. Островский В.К., Свитич Ю.М., Вебер В.Р. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких. В: Вестник хирургии им. Грекова, 1983, № 11, с. 21-24.
113. Павлович С.А. Основы иммунологии. Минск: Высшая школа, 1998, 114 с.
114. Парахонский А.С. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции. В: Современные наукоемкие технологии. Москва, 2005, № 1, с. 116-117.
115. Перельман М.И. Фтизиатрия: Национальное руководство. Москва, 2009, 345 с.
116. Попов А.В. Клинико-иммунологические особенности манифестации инфильтративного туберкулеза легких. Автореферат дис. канд. мед. наук. Москва, 2002, 18 с.
117. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва: Медицина, 1967, 272 с.
118. Рывняк Л. Диагностика, клиника и лечение острых форм туберкулеза легких. Автореферат дис. канд. мед. наук. Москва, 1984, 24 с.
119. Савченко А., Дресвянкина Л., Гринштейн Ю. и др. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофилов у больных внебольничной пневмонией разной степени тяжести. В: Пульмонология. 2014, № 3, с. 63.
120. Саин Д. Инфильтративный туберкулез легких в современных эпидемиологических условиях. Кишинев, Автореферат дис. канд. мед. наук., Москва 1989, 117 с.
121. Ташпулатова Ф.К. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких с учетом генетического фона. В: Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Москва, 2006, № 5, с.127-128.

122. 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.
123. Филинчук О.В., Фелькер И.Г., Уразова О.И., Янова Г.В., Мишустин С.П. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении. Томск: Печатная мануфактура, 2012, 124 с.
124. Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибульский А.П. и др. Клинические проявления и показатели иммунитета у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. В: Научные труды к конференции посвященной 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха. Москва, 2010, с. 246-249.
125. Хонина Н.А., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. и др. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких. В: Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Москва, 2000, № 1, с. 30-32.
126. Чучалин А., Синопальников А., Яковлев С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пособие для врачей. Министерство Здравоохранения РФ. Москва, 2005, с. 198.
127. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. В: Пульмонология. Москва, № 2, 2015, с.133-141.
128. Чучалина М. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва, 2010, 82 с.
129. Чучалина М. Затежная пневмония. В: Пульмонология. Москва, 2014, № 3, с. 6.
130. Чернушенко Е., Кадан О., Панасюкова В. и др. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких. В: Український пульмонологічний журнал. Київ, 2010, № 2, с. 40-43.
131. Шовкун Л.А. Особенности клинко-лабораторных проявлений инфильтративного туберкулеза легких при использовании комбинированных методов терапии. Автореферат дис. канд. мед. наук. Москва, 2010, 20 с.
132. Шурыгин А. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики туберкулеза. В: Пульмонология, Москва, 2010, с. 11-13.
133. Юрасова Е., Демихова О., Пунга В. Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных условиях. В: Туберкулез и болезни легких. Москва, 2010, № 9, с. 3-7.
134. Юрасова Е. Эффективность выявления туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях. Автореферат канд. диссертации. Москва, 2011, 22 с.

135. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000, nr 161, p. 1376-1395.
136. Baker M. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes. A systematic review. In: Biomed Central Journal, 2011, nr 9, p.1741-1745.
137. Barlow G., Nathwani D., Myers E. et.al. Identifying barriers to the rapid administration of appropriate antibiotics in community acquired pneumonia. In: Journal Antimicrobial Chemotherapy of Medicine, 2008, nr 61, p. 442-51.
138. Batista J., Albuquerque M. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. A systematic review. In: International Journal of Epidemiology, 2008, nr 37(4), p. 841-851.
139. Biondi E., MCCulloh R., Alverson B. et al. Treatment of Mycoplasma pneumonia: a systematic review. In: Pediatrics. 2014,nr 133(6), p. 1081-1090.
140. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicine resistance. In: English Journal Medicine. 2010, nr 363, p. 1005-105.
141. Braga Weleres J. et.al. Is DOT crucial to increase treatment efficacy in TB? In: Abstact book of 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010, p. 330.
142. Chalmers J., Singanayagam A., Hill A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. In: Journal Medicinal. 2008, nr 121, p. 219-25.
143. Charles P. G., Whitby M., Fuller A. J. et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicilin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. In: Clinical Infectious Disease, 2008, nr 46, p. 1513-1521.
144. Corbett E.L et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with HIV epidemic. In: Archives of Internal Medicine, 2003, nr 163(9), p. 1009-1021.
145. Dambrava P., Torres A., Valles X. et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. In: European Respiratory Journal, 2008, nr 32, p. 892-901.
146. Ditah I.C. et al. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective. In: Thorax Journal, 2008, nr 63(5), p. 440-446.
147. Dosanjh D.P. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. In: Annals of internal medicine, 2008, vol. 148, nr 5, p. 325-336.
148. Durovni B. et al. Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MBT/Rif in Brazil. In: Bulletin World Health Organization, 2014, vol. 92, nr 8, p. 613-7.
149. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, Stockholm, 2013.

150. Nie W., Zhang Y., Jee S. et al. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. In: BCM Med. 2014, nr 12, p. 61.
151. Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe. A systematic review. In: Thorax Journal, 2006, nr 61(2), p.158-163.
152. Ferraz J.C., Melo F.B., Albuquerque M.F. Imunefactors and immunoregulation in tuberculosis. In: Brazilian Journal Medical Biological Research, 2006, vol. 39 (11), p. 1387-1397.
153. Fischer-Hoch S.P et al. Type 2 diabetes and tuberculosis. In: Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2008, vol. 40, p. 888-893.
154. Fleming M.F., Krupitsky E., Tsoy M. et al. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in Russian TB patients. In: International Journal Tuberculosis Lung Diseases, 2006, vol. 10 (5), p.565-570.
155. Guyot-Revol V. et al. Regulatory T cells are expanded in blood and disease sites in patients with tuberculosis. In: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006, vol. 173, nr 7, p. 803-810.
156. Hales CM, Heilig CM, Chaisson R et al. The association between symptoms and microbiological defined response to tuberculosis treatment. American Thoracic Society, 2013, nr 10, p 18-25.
157. Harari A. et al. Dominant Tnf-Alpha+Mycobacterium Tuberculosis-Specific Cd4+TCell Responses Discriminate between latent infection and active disease. In: Nature medicine journal, 2011, vol. 17, nr 3, p. 372-376.
158. Iakboviak W.V., Borisov S.E., Bogorodskaya E.V. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in Russian regions. In: International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2007, vol. 11, nr. 1, p. 46-53.
159. Jeong Y.J., Lee K.S. Pulmonary tuberculosis and up to date imaging and management. In: American Journal of Roentgenology, 2008, vol. 191,nr 4, p. 834-844.
160. Khan F.A., Minion J., Pai M. et al. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. In: Clinical Infectious Disease, 2010, vol. 50 (9), p. 1288 - 1299.
161. Kurbatova E. Yazennyy B. Risk factors for poor treatment outcomes in Russian TB patients. In: Abstract book of 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010, p.331.
162. Lacoma A., Rodriguez N., Prat C. et al. Patterns of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. In: Clinical Microbiology Infectious Diseases, 2012, nr 31(5), p.825-833.

163. 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.
164. 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.
165. Loens K., Van Heirstraeten L., Malhotra-Kumar S. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. In: Journal Clinical Microbiology, 2009, nr 47 (1), p. 21-31.
166. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Pneumonia, diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. In: American Journal Respiratory Critical Care Medicine, 2001, nr.163, p.1730-1754.
167. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. Management of community-acquired pneumonia in adults. In: Clinical Infectious Disease, 2007, nr 44, p. 27-40.
168. Menendez R., Cavalcanti M., Reyes S. et al. Markers of treatment failure in community-acquired pneumonia. In: Thorax Journal. 2008, nr 63, p.447-52.
169. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I. et al. European Union Standards for Tuberculosis Care. European Respiratory Journal, nr 36, p.807 -819.
170. Park B.H. et al. Infection and nitro-blue-tetrazolium reduction by neutrophils. In: Lancet Journal, 1968, nr 292, p. 532-534.
171. Phung D.T., Wang Z., Rutherford S. et al. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review meta-analysis. In: Obesity Rev. 2013, nr 14, p. 839-857.
172. Raviglione M.C., Uplecar M.W. The new WHO Stop TB Strategy and the global plan to stop TB, 2006-2015. In: Bulletin of the World Health Organization, 2007, nr 85(5), p. 327.
173. Reeves A. et al. Tuberculosis control and economic recession: longitudinal study of data from 21 European countries, 1991-2012. In: Bulletin World Organization, 2015, vol. 93, nr 6, p. 369-79.
174. 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 Infectious Diseases, 2013, 32, p. 305-316.
175. Salluh J., Bozza F., Soares M. et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia impact on outcomes and disease severity. In: Chest Journal 2008, nr 134, p. 947-954.

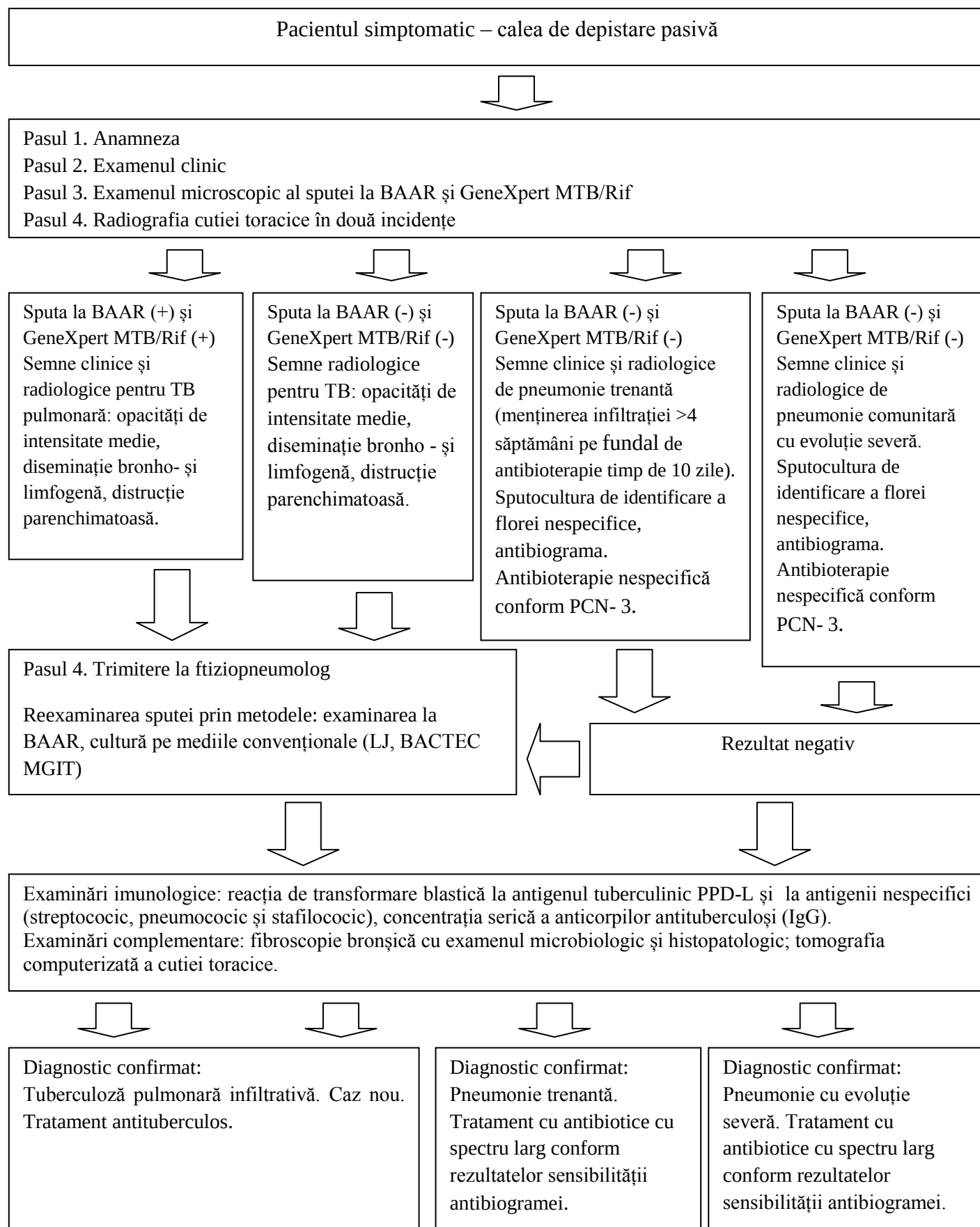
176. Sibila O., Agusti C., Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia. In: European Respiratory Journal. 2008, nr 32, p. 259-264.
177. Torres A., Peetermans W., Viegi G. et al Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe. In: Thorax. 2013, nr 68(11), p. 1057-1065.
178. The Global Plan to Stop TB 2006-2015. Actions for life. Towards a world free of tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006.
179. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva, World Health Organisation, 2009 (WHO, HTM/TB/2009,420).
180. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013, Geneva, Switzerland, 2013.
181. World Health Organization. Definition and reporting framework for tuberculosis – 2013. Geneva, 2013.
182. World Health Organization. WHO policy statement: molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis. Geneva, 2009, 9 p.
183. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national program. 4th ed Geneva, 2010, 160 p.
184. World Health Organization. TB/HIV Clinical Manual. 2nd ed Geneva, 2004, 212 p.
185. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Epidemiology, strategy, finances. Geneva, 2011, 258 p.

ANEXE

Diagnosticarea tuberculozei pulmonare

Indicii	Tuberculoza pulmonară infiltrativă	Pneumonia comunitară
Vârsta	Tânăra	Mai des înaintată
Contact TB	Da	Nu
Debutul bolii	Insidios, lent	Acut
Starea generală	Ușoară, medie, uneori gravă	Gravă
Temperatura	Subfebrilă sau febrilă	Febra înaltă, tip continuu
Sindrom de intoxicație	Ușor exprimat	Pronunțat exprimat
Sindrom bronhopulmonar	Prezent	Prezent
Localizarea procesului	Unilateral, posibil bilateral lobii superiori des	Frecvent bilateral, segmentele bazale
Datele stetoacustice	Sărace, în pneumonia cazeoasă– bogate	Raluri umede multiple
Biologic	Leucocitoză moderată, limfopenie, VSH accelerată	Leucocitoză cu deviere pronunțată spre stângă, VSH accelerată
Sputa la BAAR	pozitiv	negativ
Sputa la Xpert	pozitiv	negativ
Sputa la BACTEC	pozitiv	negativ
Rg.cut. tor.	Opacități infiltrative unice sau multiple, care în evoluție devin neomogene datorită necrozei centrale	Un aspect radiologic particular întâlnim în pneumonia stafilococică unde apar pneumatocele (imagini buloase), care însoțesc opacitățile infiltrative
Fibrobronhoscopia	Pete antracoide	Endobronșită catarală
Examen imunologic	Examinarea limfocitelor la acțiunea antigenului PPD-L	Anticorpi la antigen nespecfici
Tratament nespecific (antipneumonic)	Negativ sau fără dinamică	Dinamică pozitivă

Tactica de depistare și diagnosticare a tuberculozei pulmonare





REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET DE INVENTIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 963

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul: Metodă de determinare a gradului de intoxicație
endogenă la copiii cu amigdalită cronică**

**Titular: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE
"CHIRIL DRAGANIUC", MD**

Data depozit: 2015.03.19

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

COPIE

CHIȘINĂU



MD 963 Z 2016.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 963 (13) Z
(51) Int.Cl: G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/536 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2015 0021 (22) Data depozit: 2015.03.19	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.10.31, BOPI nr. 10/2015
(71) Solicitant: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD (72) Inventatori: GHINDA Serghei, MD; ABABII Ion, MD; DANILOV Lucian, MD; CHIROȘCA Valentina, MD; LESNIC Evelina, MD; CĂRAIANI Olga, MD; GUILA Angela, MD (73) Titular: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD	

(54) Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu
amigdalită cronică

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, și anume la imunologie și poate fi utilizată pentru determinarea gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică.

Conform invenției, metoda constă în aceea că se colectează sânge, se separă serul sangvin și se introduc câte 50 μ l de ser în trei eprubete, la care se adaugă câte 100 μ l de soluție tampon boric și soluție de polietilenglicol (PEG) de 2,5%, 4,2% și 8,0%, iar în a patra eprubetă de control se introduc 50 μ l de ser și 100 μ l de soluție tampon boric, apoi eprubetele se incubează pentru 15 min la temperatura camerei, după care se determină densitatea optică la lungimea de undă de 340 nm, iar concentrația complexelor imune circulante (CIC) în fiecare eprubetă se determină conform formulei:

$$CIC = (DOEDS - DOEDC) \times 1000,$$
unde:

DOEDS – densitatea optică în eprubeta de studiu, în UC;

2

DOEDC – densitatea optică în eprubeta de control, în UC,
în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mare de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mare de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mare de 240 UC se diagnostichează un grad înalt de intoxicație endogenă, în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mic de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mic de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mic de 240 UC – un grad mediu de intoxicație endogenă, iar în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mare de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2%, CIC este mai mic de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mic de 240 UC – un grad minim de intoxicație endogenă.

Revendicări: 1

MD 963 Z 2016.05.31

COPIE



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

5536

Nr.

Pentru inovația cu titlul
**Metodă de diagnostic al tuberculozei pulmonare
la pacienții cu simptome caracteristice și rezultat
negativ la examinarea microbiologică**

Inovația a fost înregistrată pe data de **15.06.2016**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**Caraiani Olga, Lesnic Evelina,
Niguleanu Adriana, Ghinda Serghei**



22.07. 2016

Data eliberării

(Semnătura autorizată)



APROB

Prorector pentru activitatea științifică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova



Prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Gh. Rojnovanu

16.07.2016

ACTUL nr. 85

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Metodă de diagnostic al tuberculozei pulmonare la pacienții cu simptome caracteristice și rezultat negativ la examinarea microbiologică.
2. **Autorii:** Caraiani Olga, Lesnic Evelina, Niguleanu Adriana, Ghinda Serghei
3. **Numarul inovației 5525**
4. **Sursa de informație:**
Protocol Clinic National. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2015, 120 p.
Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. В: Лабораторное дело. Кишинев, 1982. № 2, с. 23-25.
5. **Unde și când a fost implementată:** A fost implementată în cadrul catedrei de pneumoftiziologie pe data de 10.06.2016.
6. **Eficacitatea implementării:** metoda contribuie la mărirea sensibilității diagnosticului a tuberculozei pulmonare în comparație cu prototipul cu 54,57-74,57%.
7. **Obiecții/propuneri:**
Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef catedră
Catedra de pneumoftiziologie
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Constantin Iavorschi

Șef Departament,
Departamentul Știință
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ghenadie Curocichin



MD 2025, mun. Chișinău, str. C. Vârnav, 13
www.ifp.asm.md; e-mail: ifp@ms.md
tel.: (+373) 22 572200; fax: (+373) 22 572205

МД 2025, мун. Кишинэу, ул. К. Вырнав, 13
www.ifp.asm.md; e-mail: ifp@ms.md
тел.: (+373) 22 572200; факс: (+373) 22 572205

23.03.2017 Nr. 01-2/204
La nr. din

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele obținute în teza pentru grad științific de doctor în științe medicale cu tema: „Particularitățile clinico-paraclinice ale tuberculozei pulmonare infiltrative cu evoluție severă în condițiile strategiei DOTS” elaborată de competitora Caraiani Olga, conducător științific: Iavorschi Constantin, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător; consultant științific Ghinda Serghei, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, sunt reflectate în protocolul clinic național ”Tuberculoza la adult”, PNC-123, Chișinău, 2015.



Liliana DOMENTE

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Caraiani Olga

Data

CRRICULUM VITAE

CARAIANI OLGA



Născută: 2 octombrie, 1977, Chișinău, Republica Moldova
Cetățenia: Republica Moldova
Educația: 1984- Școala Medie, or. Chișinău, , Republica Moldova.
1994
Studii: 1994- Colegiul republican de medicină din Chișinău.
1997
1997- Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din
2003 Moldova, Facultatea Medicina Generală, specialitatea Medic Generalist.

2003- Reziidențiat, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
2006 din Moldova, specialitatea Medic Ftiziopneumolog.
2006- Secundariat Clinic, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae
2009 Testemițanu” din Moldova, specialitatea Medic Ftiziopneumolog.
2009- Doctorat, , Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
2011 din Moldova, Catedra de pneumoftiziologie, specialitatea
Ftiziopneumologie
Date 2011 Cercetător științific stagiar la Laboratorul Imunologie și Alergologie,
profesionale: 2013 IMSP IFP „Chiril Draganuic”.
2013 Cercetător științific stagiar la Laboratorul Boli nespecifice a aparatului
prezent respirator, IMSP IFP „Chiril Draganuic”.
Cursuri de
perfecționare: 2013 Pneumologie clinică, Chișinău, Moldova
2014 Diagnosticul diferențial ale bolilor aparatului respirator, Chișinău,
Moldova
2014 Stagierea la Koch-Mechnikov-Forum e.v. Berlin
2015 Training „Controlul tuberculozei în cadrul strategiei DOTS și DOTS plus.
Managementul cazurilor de tuberculoză la nivel național și teritorial”,
condus de către Soltan V. director, centrul pentru Politici și Analize în
Sănătate, în cadrul Proiectului de prevenire și Control al Tuberculozei în
Moldova.
2016 Training „Diagnosticul, tratamentul și prevenirea coinfeției TB/HIV”,
condus de către Soltan V. director, centrul pentru Politici și Analize în
Sănătate, în cadrul Programului „Consolidarea controlului tuberculozei în
Republica Moldova”.
Lucrări științificeși
științifico-metodice: 31 de lucrări științifice, inclusiv 21 articole, dintre care 3 în monoautorat,
8 teze, 1 brevet, 1 certificat de inovator.
Apartinența la societăți: Membru al Societății Ftiziopneumologilor din Moldova.
Cunoașterea limbilor: Rusa (fluent), Engleza (satisfăcător).
Adresa: Serviciu: str.C. Vîrnăv 13, Chișinău, Republica Moldova
Tel.: 373(22) 57 23 20, e-mail: caraianiolga@yahoo.com
Domiciliu: str. Gh.Asachi 71/7, ap.89, MD 2028, Chișinău, Moldova
Tel.: 373(22) 28 67 55.