

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.24-002.5+616-097

MALIC ALINA

**ASPECTELE CONTEMPORANE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE
ÎN DEPENDENȚĂ DE SENSIBILITATEA MICOBACTERIILOR**

321.07 – FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2018

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

Conducător științific:

USTIAN Aurelia dr. în șt. med., conferențiar universitar

Consultant științific:

CRUDU Valeriu dr. în șt. med., conferențiar cercetător

Componența Consiliului Științific Specializat:

MATCOVSCHI Sergiu, președinte, dr. hab. în șt. med., profesor universitar

TUDOR Elena, secretar, dr. în șt. med., conferențiar cercetător

DJUGOSTRAN Valeriu, dr. hab. în șt. med., profesor cercetător

GHINDA Serghei, dr. hab. în șt. med., profesor cercetător

Haidarlî Ion, dr. hab. în șt. med., conferențiar cercetător

MOSCOVCIUC Anna, dr. în șt. med., conferențiar cercetător

ȚÎBÎRNĂ Ion, dr. hab. în șt. med., profesor universitar

Referenți oficiali:

SAIN Dmitri, dr. hab. în șt. med., profesor cercetător

RÎVNEAC Lidia, dr. în șt. med., conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 5 iulie 2018, ora 14.00 în ședința Consiliului științific specializat D 54. 321.07-06 din cadrul Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, str. 13, C. Vârnav, MD 2025, mun. Chișinău

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca (Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”) și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 29 mai 2018

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

dr. în șt. med., conferențiar cercetător

TUDOR Elena

Conducător științific:

dr. în șt. med., conferențiar universitar

USTIAN Aurelia

Consultant științific:

dr. în șt. med., conferențiar cercetător

CRUDU Valeriu

Autor:

MALIC Alina

© MALIC Alina, 2018

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitate și importanța problemei abordate. Tuberculoza (TB) este una dintre cele mai importante provocări pentru sistemul de ocrotirea sănătății a oricărui stat. Începând din 1993 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat tuberculoza o urgență globală [20]. La nivel mondial, în 2014, au fost înregistrate 3,3% cazuri noi și 20% cazuri tratate anterior de tuberculoză multidrorezistentă (TB MDR). În țările Europei de Est și Asiei Centrale rata TB MDR rămâne a fi cea mai înaltă. Republica Moldova este o țară cu o povară mare a TB MDR. OMS în 2014 în Republica Moldova a estimat 24% cazuri noi și 62% cazuri de retratament TB MDR. Una dintre cele mai relevante acțiuni de control al tuberculozei reprezintă depistarea precoce a cazurilor de TB, în special a cazurilor de TB MDR. Astfel încât, tratamentul precoce al unui caz nou, depistat cât mai devreme, este considerat cel mai eficient instrument de întrerupere a lanțului epidemiologic. Metodele culturale rămân standardul de aur pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare. Microscopia convențională care este utilizată pentru identificarea bacilului alcool-acido rezistent (BAAR) este primul pas în algoritmul de detectare a tuberculozei și cea mai răspândită în lume metoda de investigație pentru diagnosticul tuberculozei.

Tuberculoza este una din principalele cauze ale morbidității. La nivel mondial reprezintă una dintre zece cele mai răspândite cauze care provoacă decese. Apariția tuberculozei rezistente este o amenințare serioasă pentru controlul TB. Acumularea tot mai largă a tulpinilor de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente antituberculoase este o provocare destul de periculoasă în controlul tuberculozei la nivel global, care diminuează eforturile depuse pentru controlul TB în secolul al XXI-lea. În anul 2013, la nivel global se estima că 5.0% din numărul total de pacienți cu TB au fost cu tuberculoza multirezistentă. Rezultatele supravegherii rezistenței antituberculoase din peste 100 de țări, estimează un număr de 480,000 (interval de 300,000 – 600,000) de cazuri de TB MDR și cu rezistența extinsă (TB XDR) și 100,000 cu rezistență la rifampicină (RR) printre pacienții, cazuri noi, diagnosticați cu TB pulmonară, dintre care 210,000 au decedat în 2013. Se estimează că 9.0% din cazurile TB MDR au devenit cazuri cu rezistență extinsă [1, 20].

Doar 28% dintre aceste cazuri cu TB MDR și TB XDR sunt notificate și majoritatea provin din țările Europei de Est și Asia Centrală. Din numărul total de cazuri cu TB MDR și TB XDR pulmonară înregistrat la nivel mondial, 44% cazuri au parvenit din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Cel puțin 100 de țări au raportat despre cazurile de îmbolnăvire cu TB XDR, iar proporția dintre cazurile de TB MDR și TB XDR este cea mai mare în Regiunea Europeană a OMS [20]. Rata de succes a tratamentului în cazul TB MDR și TB XDR

variază între 36% și 79%. În anul 2013 un raport întocmit în urma colaborării dintre OMS și Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (CEPCB) a prezentat rezultatele tratamentului cu succes doar în 31.6% printre cazurile cu TB MDR și TB XDR în Uniunea Europeană și în Spațiul Economic European UE/SEE [2]. Conform estimărilor la nivel mondial mai puțin de 20% dintre pacienții cu TB MDR și TB XDR urmează în prezent un tratament adecvat [10].

Apariția TB MDR și TB XDR reprezintă o provocare majoră pentru controlul tuberculozei în Republica Moldova, în special în regiunile cu cea mai mare prevalență de cazuri de TB MDR și TB XDR printre cazurile noi și de retratament. În ultimii 5 ani în republică fiecare al patrulea pacient cu TB, caz nou, și aproape 2/3 din retratamente au fost depistați cu TB MDR. În unele localități din republică, în special în orașe și în localitățile din centrul țării, prevalența TB MDR constituie peste 40% dintre cazurile noi și 70% dintre cele de retratament [3-14].

Pentru inițierea tratamentului precoce și prevenirea transmiterii infecției, implementarea metodelor rapide de diagnostic al tuberculozei rezistente la tratament este de o importanță primordială. Metodele convenționale necesită săptămâni întregi pentru detectare cu consecințe grave pentru pacient: diagnostic întârziat, agravarea stării pacientului, tratament inadecvat, care pot genera rezistență suplimentară la medicamente și transmitere continuă a infecției TB în societate. Un control TB efectiv necesită implementarea la scară națională a metodelor pe medii de cultură cu testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase, precum și folosirea simultană a testelor moleculare rapide (Xpert MTB/RIF). Testele molecular-genetice accesibile la etapa actuală sunt relativ scumpe, necesită resurse și abilități în efectuarea și interpretarea rezultatelor [7].

Scopul lucrării:

Studierea aspectelor clinice și eficacității tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară în funcție de rezultatele metodelor microbiologice și molecular-genetice, pentru optimizarea managementului cazurilor de tuberculoză rezistentă.

Obiectivele lucrării:

1. Determinarea factorilor favorizanți (epidemiologici, sociali, medico-biologici) în dezvoltarea formelor rezistente de tuberculoză.
2. Analiza aspectelor clinico-radiologice și rezultatelor examinărilor paraclinice la bolnavii cu tuberculoza sensibilă și rezistentă.

3. Aprecierea rezultatelor metodelor molecular-genetice și microbiologice la bolnavii de tuberculoza pulmonară.
4. Evaluarea eficacității tratamentului în dependență de rezultatul metodelor molecular-genetice și culturale.
5. Elaborarea recomandărilor practice pentru eficientizarea depistării precoce și scurtarea duratei tratamentului tuberculozei rezistente.

Metodologia cercetării științifice. Lucrarea efectuată a fost un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, care s-a efectuat conform modelului liniar, structurat pe etape: scop – eșantionare – cercetare a cazului – colectarea datelor – interpretare. Scopul studiului a fost studierea aspectelor clinice și eficacității tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară în dependență de rezultatele metodelor molecular-genetice și microbiologice. Pentru realizarea scopului și obiectivelor am folosit un plan metodologic liniar al cercetării descriptive, care a cuprins etapele: identificarea, formularea și argumentarea problemei, stabilirea procedurii de cercetare, elaborarea fișelor individuale de studiu, colectarea datelor, analiza și sinteza rezultatelor, formularea concluziilor, aplicarea rezultatelor cercetării în practică. A fost efectuată o cercetare documentată preliminară privind cazurile noi de tuberculoză pulmonară investigate și tratate în cadrul IMSP SCMF, municipiul Chișinău în perioada 01.01.2010 – 31.12.2014. Metodele de investigare au inclus examenul clinic complex, cu studierea documentației medicale a adulților, cazuri noi, cu tuberculoza pulmonară și examinări paraclinice (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, radiografia cutiei toracice, microscopia sputei la BAAR, metoda de cultivare a MTB pe mediul solid (Lowenstein-Jensen)), dar și o tehnologia inovatoare – testul Xpert MTB/RIF. Analiza datelor a fost realizată prin programul Excel al pachetului Microsoft Office 2007. Procesarea statistică a rezultateelor s-a efectuat în mod computerizat. Pentru estimarea diferențelor semnificative s-a utilizat criteriul Student (diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$; P – rata caracteristicii, ES – eroarea standard).

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Au fost studiate particularitățile clinico-radiologice și factorii favorizanți în dezvoltarea formelor rezistente la pacienții cu tuberculoză pulmonară examinați prin Xpert MTB/RIF și metoda culturală. A fost apreciată importanța metodei molecular-genetice în comparație cu metodele microbiologice convenționale. A fost analizată eficacitatea tratamentului la bolnavii cu tuberculoză sensibilă și rezistentă în funcție de rezultatele metodelor molecular-genetice și microbiologice.

Problema științifică soluționată în cercetare. Stabilirea particularităților clinice, microbiologice și eficacității tratamentului care diferențiază bolnavii de tuberculoză rezistentă depistați prin testul Xpert MTB/RIF față de bolnavii de tuberculoză rezistentă depistați prin metoda

culturală, ne-a permis identificarea măsurilor de îmbunătățire a depistării precoce a tuberculozei rezistente și administrarea promptă a tratamentului cu preparatele de linia a doua.

Importanța teoretică a studiului. Introducerea metodei molecular-genetice și analiza comparativă cu metodele bacteriologice convenționale au contribuit la stabilirea precoce a rezistenței micobacteriilor de tuberculoză pentru unul din cele mai importante preparate antituberculoase – Rifampicină. Datele obținute ne-a dat posibilitatea inițierii tratamentului adecvat imediat după depistarea rezistenței micobacteriilor de tuberculoză ce au contribuit la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului și scurtarea duratei tratamentului tuberculozei rezistente.

Valoarea aplicativă a cercetării. Materiale obținute în rezultatul studiului ne-a dat posibilitatea de a perfecționa algoritmul de diagnosticare a persoanelor suspecte la TB MDR și tratamentul antituberculos al bolnavilor cu TB MDR.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Factorii de risc pentru dezvoltarea tuberculozei pulmonare sensibile și rezistente: epidemiologici – contactul TB; sociali (nivelul de trai, migrația, statul economic precar, nivel educațional, statut matrimonial, deprinderi nocive, aflarea în detenție); medico-biologici (genul, vârsta, patologii asociate).
2. Aspectele clinico-radiologice ale bolnavilor de tuberculoză cu diferite rezultate a testului Xpert MTB/RIF (formele clinice de tuberculoză pulmonară, localizarea, extinderea, faza procesului tuberculos) și rezultatele paraclinice (microscopia sputei la BAAR, cultura sputei la MBT, rezultatele testării sensibilității micobacteriilor față de preparatele antituberculoase, modificările în hemoleucogramă, analiza biochimică a sângelui, urograma).
3. Rezultatele metodelor molecular-genetice și microbiologice la bolnavii de tuberculoza pulmonară: cu Xpert MTB/RIF negativ, pozitiv/sensibil, pozitiv/rezistent și cultura rezistentă.
4. Eficacitatea tratamentului în funcție de rezultatul metodelor molecular-genetice și culturale (conversia sputei prin examenul microscopic, negativarea sputei prin cultură, fenomenele adverse la preparatele antituberculoase).
5. Recomandări practice pentru eficientizarea depistării precoce și scurtarea duratei tratamentului tuberculozei rezistente.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost aplicate în elaborarea Protoalelor Clinice Naționale: “Tuberculoza la adult”, “Tuberculoza la copil” (2017), în ghidul

operational “Screeningul cazurilor de tuberculoză activă” (2017), în activitatea practică a secțiilor de pneumofiziologie ale instituțiilor medicale de profil din țară și au oferit un suport metodologic în procesul de evaluare individualizată a bonavilor de tuberculoza pulmonară sensibilă și rezistentă.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost raportate la foruri de nivel național și de nivel internațional: Conferința tinerilor cercetători cu participarea internațională. Moscova, Federația Rusă, 24 martie 2017, decernată cu diploma de gradul III; Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice și studenților a USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 17-18 octombrie 2016, decernată cu diploma de gradul I; Conferința științificopractică “Actualități în fiziopneumologie”, “MoldMedizin & MoldDENT”, Chișinău, 9 septembrie 2016; Conferința științifică consacrată aniversării 85 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc cu genericul "Actualități în fiziopneumologie", Chișinău, 18 mai 2016; Congresul Societății Europene a Respirologilor (ERS), Milano, Italia, 9-13 septembrie, 2017; nr. abstractului 4990.

Publicații la tema tezei. Rezultatele studiului au fost expuse în 11 lucrări științifice publicate, dintre care 8 articole și 3 teze. Articole în reviste internaționale – 2; articole în reviste naționale, categoria B – 5, categoria C – 1; teze la foruri internaționale – 3.

Volumul și structura tezei: Lucrarea conține: introducere, trei capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie (201 titluri), 16 anexe, 155 pagini de text, 8 figuri, 75 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: tuberculoza pulmonară, testul Xpert MTB/RIF, metoda culturală convențională (Lowenstein-Jensen).

CONȚINUTUL TEZEI

1. ANALIZA COMPARATIVĂ A REZULTATELOR TESTULUI XPERT MTB/RIF ȘI METODELOR CONVENȚIONALE ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI MULTIDROGREZISTENTE

Capitolul include sinteza a 201 de referințe bibliografice la tema studiată, în baza căruia sunt analizate viziunile conceptuale contemporane privind înțelegerea dimensiunii și a gravității fenomenului tuberculozei multidrogrezistente în întreaga lume. Controlul TB este o problemă globală de sănătate publică și, prin urmare, trebuie să fie concepută și realizată împreună cu principiile de bază ale echității, dreptului omului la sănătate și protecție socială. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, Republica Moldova este regăsită în lista de 30 de țări ale lumii cu povară înaltă de TB MDR pentru anii 2016-2020. În prezent „standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei rămâne metoda bacteriologică pe mediul solid (Lowenstein-Jensen). Metodele moderne de diagnosticare a tuberculozei pulmonare (PCR, diagnosticul serologic) sunt puse în aplicare în mod activ în domeniul sănătății publice și devin din ce în ce mai importante în stabilirea diagnosticului de tuberculoză. Cu toate acestea, ele necesită confirmare prin examenul microscopic și metodele bacteriologice de examinare. În pofida prezenței diferitor metode moderne utilizate pentru diagnosticul TB există necesitatea dezvoltării și implementării în practică a metodelor noi rapide, cu sensibilitate și specificitate de diagnostic sporită. În studiile realizate anterior nu am identificat surse, care ar fi examinat particularitățile clinice și paraclinice ale bolnavilor de tuberculoza în dependență de rezultatele microbiologice și eficacitatea tratamentului acestor categorii de pacienți.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

În corespundere cu scopul și obiectivele propuse spre realizare în studiul au fost incluși 476 adulți cazuri noi de tuberculoza pulmonară sensibilă și rezistentă, dintre care 226 pacienți, care au format eșantionul de studiu, au fost incluși în cercetare după rezultatul testului Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și rezultatul metodei culturale rezistente. În eșantionul de control au fost încadrați bolnavii de tuberculoza sensibilă cu rezultatul testului Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Structura studiului este prezentată schematic în Figura 2.1.

Examenle de laborator: analiza generală a sângelui; examen radiologic complex al toracelui; examenul sputei prin: metoda microscopică după Ziehl-Neelsen, metoda clasică Lowenstein-Jensen, metoda BACTEC MGIT 960, metoda moleculară – Geno Type MTBDRplus ver 2.0 (testul Hain), metoda moleculară – Xpert MTB/RIF.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programul Excel al pachetului Microsoft Office 2007 și programul EpiInfo 7.1, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe, software GraphPad InStat ver. 2.0 pentru Windows.

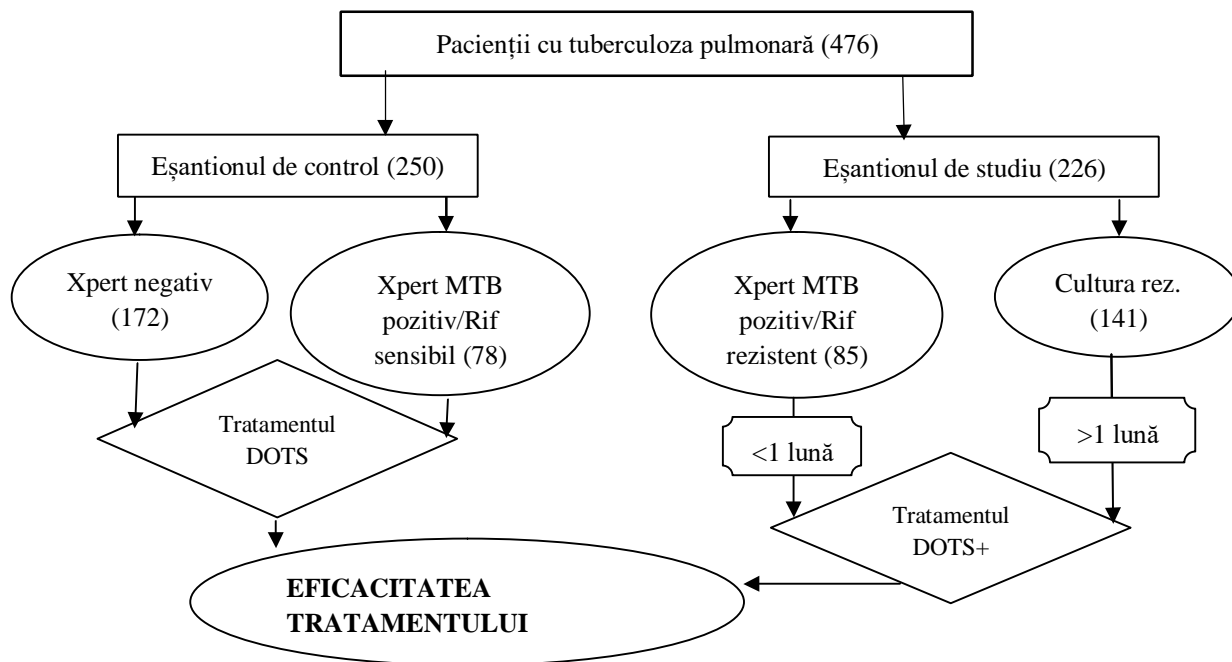


Fig. 2.1. Design-ul studiului

3. ASPECTELE CLINICE ALE BOLNAVIILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI ÎN DEPENDENȚĂ DE REZULTATELE METODELOR MOLECULAR-GENETICE (XPERT MTB/RIF) ȘI CULTURALE CONVEȚIONALE

3.1 Analiza comparativă a pacienților eșantionului de studiu și eșantionului de control cu rezultatul Xpert sensibil

Eșantionul de studiu a inclus 226 de bolnavi de tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă. Acești pacienți au fost divizați în 2 subeșantioane conform rezultatului investigației moleculargenetice și bacteriologice: 1) eșantionul format din 85 pacienți, care au fost înrolați în cohorta DOTS Plus după rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și 2) eșantionul format din 141 pacienți, care au fost incluși în tratamentul cu preparatele de linia a II-a după rezultatul culturii rezistente. Eșantionul de studiu a fost comparat cu un subeșantion de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil (78 pacienți). În toate 3 eșantioane au predominat persoanele de gen masculin. Eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a demonstrat predominarea bărbaților (53 (68%) cazuri) vs femei (35 (32%) cazuri), raportul bărbați-femei fiind de 2,1/1. În eșantionul de studiu la pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent raportul bărbați-femei a fost similar cu eșantionul de control: bărbați – 61 (71,7%) cazuri, femei – 24

(28,3%) cazuri, raportul B/F fiind de 2,5:1. La bolnavi cu rezultatul culturii rezistente predominarea bărbaților este mai evidentă: bărbați – 106 (75,1%) cazuri, femei – 35 (24,8%) cazuri, raportul bărbați-femei fiind de 3:1.

În eșantioanele de studiu au predominat persoanele cu condițiile de trai nesatisfăcătoare. La pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent condițiile satisfăcătoare au avut 16 (18,8±4,2%) pacienți, nesatisfăcătoare – 69 (81,2±4,2%) cazuri. Condițiile de trai nesatisfăcătoare au fost constatate la 102 (72,3±3,7%) pacienți cu rezultatul culturii rezistente și la 39 (72,3±3,7%) bolnavi condițiile au fost satisfăcătoare, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,05$. În lotul de control cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil persoanele neangajate în câmpul muncii (47 (60,3±5,5%) cazuri) au predominat ne semnificativ față de cele angajate – 31 (39,7±5,5%) bolnavi. În eșantionul de studiu cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent au predominat persoanele neangajate, 64 (75,3±4,7%) cazuri, încadrate în câmpul muncii au fost 21 (24,7±4,7%) persoane. Situația similară a fost identificată la pacienții cu cultura rezistentă: majoritatea (104 (73,7±3,7%) cazuri) pacienților au fost neangajați, iar angajați – 37 (26,3±3,7%) cazuri. Analizând statistic datele, remarcăm, că printre eșantioane de control și de studiu veridicitatea statistică a fost atinsă, $p < 0,05$.

În lotul de control la pacienții cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil contactul TB a fost înregistrat în 39 (50±5,7%) cazuri, a predominat contactul TB apropiat față de cel intradomiciliar. În eșantionul de studiu mai puțini bolnavi au fost în contact cu bolnavii de TB – 25 (29,4±4,9%) cazuri cu Xpert rezistent și 68 (48,2±4,2%) cazuri cu cultura rezistentă, datele sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1 Caracteristica epidemiologică a pacienților cu tuberculoza pulmonară

Contact TB	Xpert poz/ RIF sens (1)	Xpert poz/ RIF rez (2)	Cultura rez (3)	p _{2/3}	p _{1/2}	p _{1/3}
	n =78 (P±ES%)	n =85 (P±ES%)	n =141 (P±ES%)			
Contactul	39 (50±5,7)	25 (29,4±4,9)	68 (48,2±4,2)	<0,05	<0,05	>0,05
Contactul intradomiciliar	14 (35,9±7,7)	11 (44±9,9)	27 (39,7±5,9)	>0,05	>0,05	>0,05
Contactul apropiat	25 (64,1±7,7)	14 (56±9,9)	41 (60,2±5,9)	>0,05	>0,05	>0,05

O 1/3 din pacienții eșantioanelor cu Xpert sensibil și cultura rezistentă au avut contact apropiat cu TB bolnavii. Majoritatea persoanelor din toate eșantioane au contactat în penitenciare.

Istoricul de detenție a fost mai mult caracteristic pacienților eșantioanelor de studiu, consumul abuziv de alcool a fost răspândit la pacienții din toate eșantioanele studiate, etiliștii cronici au fost prezenți numai în eșantionul de studiu printre bolnavii cu TB MDR, datele au atins valorile statistic semnificative, $p < 0,001$.

În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat (31 (39,7±5,5%) cazuri) pacienții cu 2 maladii, o singură patologie asociată a fost constatată la 31 (39,7±5,5%) bolnavi, 3 comorbidități au avut 8 (10,3±3,4%) pacienți, și la 6 (7,7±3,0%) pacienți au fost prezente mai mult de 3 patologii concomitente. În eșantionul de studiu cu rezultatul Xpert rezistent majoritar pacienții au suferit de o boală asociată (38 (44,7±5,4%) cazuri) și în eșantionul cu cultura rezistentă - 47 (33,3±4,0%) cazuri, urmați de persoanele, care au suferit de 2 comorbidități: 19 (22,4±4,5%) și 14 (9,9±2,5%) bolnavi, respectiv. Datele s-a dovedit a fi statistic veridice, $p < 0,05$. Comorbiditățile au predominat în rândul pacienților eșantionului de studiu, astfel, este explicată evoluția relativ severă la pacienții cu TB MDR. Datorită criteriilor stricte de selecție în cohorta DOTS Plus în anii 2010-2012, a fost constatată rata patologiilor asociate mai mica în eșantionul cu cultura rezistentă, în comparație cu eșantionul cu Xpert rezistent.

Pentru aprecierea factorilor de risc și influența lor asupra dezvoltării tuberculozei active a fost folosit Raportul Probabilității (RP). Conform datelor prezentate în Tabelul 3.12, constatăm că pentru persoanele eșantionului de studiu risc major a prezentat aflarea în detenție, migrație, contact tuberculos și consum abuziv de alcool, $p < 0,05$.

Tabelul 3.2 Raportul Probabilității (RP)

Factori de risc	RP	Î 95%
Deținuți	3,913	0,298 - 0,669
Migranți	1,659	1,561 - 3.563
Contact TB	1,112	0,346 - 0,718
Consumatori de alcool	0,699	2,485 - 5,454
Comorbidități	0,222	0,548 - 1,756
Etilism cronic	0,13	1,588 - 5,137
Munci necalificate	0,119	2,402 - 16, 891
UDI	0,0032	0,97 - 65,201

În eșantionul de control la pacienții cu Xpert pozitiv/RIF sensibil majoritatea (39 (51,2±5,7%) cazuri) persoanelor au fost depistate activ și 38 (48,7±5,7%) – prin calea pasivă. În

eșantionul de studiu au predominat calea pasivă de depistare. În eșantionul cu Xpert rezistent 68 (80±4,3%) pacienți au fost depistați prin calea pasivă, 17 (20±4,3%) cazuri – prin calea activă. În eșantionul cu cultura rezistentă, de asemenea, majoritatea (106 (75,2±3,6%) cazuri) bolnavilor au fost identificați pasiv, prin adresare, 35 (24,8±3,6%) pacienți au fost depistați profilactic sau ocazional. Pragul de semnificație statistică n-a fost atins printre eșantioanele de studiu, $p > 0,05$. Comparând eșantionul de control cu eșantioanele de studiu a fost constatat veridicitatea statistică a datelor obținute, $p < 0,005$. Mai mult de jumătate din pacienți atât cu TB sensibilă, cât și TB MDR s-au adresat la medic în perioada de la o lună până la 3 luni de la apariția semnelor clinice. Peste 3 luni s-au adresat la medic o 1/3 bolnavilor cu TB sensibilă și ¼ pacienților cu TB MDR. Adresarea tardivă contribuie la evoluția mai severă a procesului TB și eficacitatea redusă a tratamentului.

În eșantioanele cu TB MDR au predominat pacienții cu tuberculoza pulmonară infiltrativă: 79 (93±2,8) pacienți cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent și 132 (93,6±2,1) bolnavi cu rezultatul culturii rezistente. Diferențele nu au atins pragul de semnificație statistică, ce denotă similitudinea eșantioanelor și asigură comparabilitatea lor.

Studiind aspectele radiologice a pacienților incluși în studiu am constatat, că faza distructivă a procesului tuberculos a fost stabilită la 137 (97,2±1,4%) bolnavii cu rezultatul culturii rezistent, în eșantionul cu Xpert pozitiv/RIF rezistent faza distructivă a procesului tuberculos a fost înregistrată la 67 (78,8±4,4%) pacienți, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,001$. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3 Caracteristica radiologică a procesului

Caracteristica radiologică	Xpert poz/RIF rez	Cultura rez	p
	n=85 (P±ES%)	n=141 (P±ES%)	
Distrucție	67 (78,8±4,4)	137 (97,2±1,4)	<0,001
Diseminație	45 (52,9±5,4)	73 (51,8±4,2)	>0,05
Proces unilateral	11 (12,9±3,6)	17 (12,1±2,7)	>0,05
Proces bilateral	74 (87,1±3,6)	124 (87,9±2,7)	>0,05
Proces extins	80 (94,1±2,6)	127 (90,1±2,5)	>0,05
Proces limitat	5 (5,9±2,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05

Studiind caracteristica microbiologică a pacienților la depistare, am stabilit că în eșantioanele cercetate au predominat pacienții cu microscopia sputei la BAAR pozitivă. La

bolnavii cu cultura rezistentă microscopia sputei la BAAR a fost pozitivă în 96 (68,1±3,9%) cazuri. La pacienții depistați cu Xpert pozitiv/RIF rezistent microscopia sputei a fost pozitivă în 53 (62,3±5,3%) cazuri, ceea ce denotă că testul Xpert MTB/RIF are o sensibilitate mai înaltă față de examinare microscopică.

Conform datelor obținute, am stabilit că la pacienții cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent durata de la examinarea prin testul Xpert MTB/RIF până la inițierea tratamentului DOTS Plus, în mediu (după obținerea rezultatelor până la inițierea tratamentului) a constituit 10 zile. La majoritatea pacienților (51 (60,0%) cazuri) perioada până la inițierea tratamentului nu a depășit o săptămână, în 29 (34,1%) cazuri durata a fost de la o săptămână până la 2 săptămâni, la 5 (5,9%) pacienți durata a depășit 3 săptămâni, din motive organizatorice sau personale.

Analizând durata de la examinarea prin cultură până la inițierea tratamentului DOTS Plus a fost stabilit, că numai 11 (7,8%) pacienți au inițiat tratamentul cu preparatele de linia a II-a peste o lună după examinarea prin cultură, la acești pacienți rezistența a fost stabilită prin metoda BACTEC MGIT 960 și confirmată prin testele HAIN. Durata de la o lună până la 2 luni a fost stabilită la 20 (14,2%) pacienți, de la 3 până la 5 luni după examinarea prin cultură – la 64 (45,4%) pacienți și la 46 (32,6%) bolnavi rezultatul culturii a fost obținut peste 5 luni.

Conform spectrului de rezistență a *M. tuberculosis* la medicamentele antituberculoase în eșantionul cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent majoritatea (40 (47,1 ± 5,4%) cazuri) pacienților au avut rezistența la HRES, 38 (44,7± 5,4%) bolnavi – rezistența la HRS, 3 (3,5± 2,0%) pacienți – rezistența la HRES Eto, 2 (2,4 ±1,6%) bolnavi – la HR și la câte un (1,2 ± 1,1%) pacient – rezistența la HRE și HRESofl. La toți bolnavii cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent TB MDR a fost confirmată prin TSM prin cultură, ceea ce denotă prioritatea testului Xpert MBT/RIF pentru diagnosticarea rapidă a TB MDR și inițierea precoce a tratamentului.

În eșantionul cu cultura rezistentă datele s-au repartizat în mod similar. Au predominat 40 (47,1 ± 5,41%) pacienți cu rezistența la HRES, urmată de rezistența la HRS la 38 (44,7± 5,4%) bolnavi, 15 (10,6 ±2,6%) persoane cu rezistența la HRE și 8 (5,7± 1,9%) cazuri – la HR.

Analizând datele pacienților incluși în cohorta DOTS Plus conform rezultatului culturai negativarea sputei a avut loc mai târziu, perioada de abacilare a fost mai îndelungată și mai multe persoane au rămas bacilifere. La pacienții incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent abacilarea prin metoda culturală a fost atinsă mai rapid, perioada de abacilare a fost mai scurtă și mai puține persoane au rămas bacilifere (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4 Conversia sputei prin cultura

Abacilarea prin cultură	Xpert poz/RIF rez	Cultura rez	p
	n= 85 (P±ES%)	n= 141 (P±ES%)	
La 2 luni	36 (42,4 ± 5,4)	13 (9,2± 2,4)	<0,001
La 3 luni	19 (22,4± 4,5)	17 (12,1± 2,7)	<0,05
La 4 luni	11 (12,9 ± 3,6)	38 (27± 3,7)	>0,05
La 5 luni	8 (9,4 ±3,2)	15 (10,6± 2,6)	>0,05
La 6 luni	1 (1,2 ± 1,2)	7 (5± 1,8)	>0,05
La 9 luni	1 (1,2± 1,2)	4 (2,8 ± 1,4)	>0,05
La 12 luni	-	1 (0,7± 0,7)	>0,05
La 15 luni	-	1 (0,7 ± 0,7)	>0,05
A rămăs bacilifer	6 (7,1± 2,8)	26 (18,4± 3,3)	<0,05
Necunoscut	3 (3,5± 2,0)	19 (13,5±2,9)	<0,05

Durata tratamentului la pacienții incluși în programul DOTS Plus după rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent a fost de 24 luni la 54 (63,5±5,2%) bolnavi, 16 (18,8±4,2%) pacienți au urmat tratament 18 luni, datorită evoluției pozitive a procesului TB confirmată prin examinarea clinico-radiologică.

În eșantionul pacienților cu rezultatul culturii rezistente majoritatea bolnavilor (44 (31,2±3,9%) cazuri) au administrat tratament 26 de luni, 37 (26,2 ±3,7%) bolnavi au urmat tratamentul timp de 24 de luni, 23 (16,3±3,1%) bolnavi au fost tratați 28 luni, durata tratamentului la 2 (1,4±1,0%) persoane a depășit 30 luni. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5 Durata tratamentului la bolnavii cu TB MDR

Durata tratametului (DOTS+DOTS Pl.)	Xpert poz/RIF rez	Cultura rez.	p
	n = 85 (P±ES%)	n = 141 (P±ES%)	
Până la 6 luni	7 (8,2±3,0)	14 (9,9±2,5)	>0,05
18 luni	16 (18,8±4,2)	21 (14,9±3,0)	>0,05
24 luni	54 (63,5±5,2)	37 (26,2 ±3,7)	<0,001
26 luni	2 (2,3±1,6)	44 (31,2±3,9)	<0,001
28 luni	-	23 (16,3±3,1)	<0,001
>30 luni	-	2 (1,4±1,0)	>0,05

Au urmat tratamentul timp de 18 luni 21 (14,9±3,0%) bolnavi, dintre care 2 bolnavi au fost vindecați, ceilalți au eșuat tramentul sau au fost pierduți din supraveghere. Toți bolnavii care au

urmat tratamentul până la 6 luni (14 (9,9±2,5%) cazuri) au finalizat tratamentul cu eșec terapeutic sau au fost pierduți din supraveghere.

Evaluarea rezultatului tratamentului a fost efectuată la finalizarea regimului terapeutic, datele prezentate în Tabelul 3.6.

Tabelul 3.6 Eficacitatea tratamentului

Rezultatele tratamentului	Xpert poz/RIF rez	Cult. rez	p
	n=85 (P±ES%)	n=141(P±ES%)	
Vindecat	54 (63,5±5,2)	82 (58,1±4,1)	>0,05
Tratament încheiat	5 (5,9±2,6)	2 (1,4±1,0)	>0,05
Eșec terapeutic	5 (5,9±2,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05
Pierdut din supraveghere	9 (10,6±3,3)	21 (14,9±3,0)	>0,05
Deces	12 (14,1±3,8)	22 (15,6±3,1)	>0,05
Succesul tratamentului	59 (69,4±5,0)	84 (59,6±4,1)	>0,05

Succesul tratamentului la bolnavii cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent a constituit 69,4±5,0%, iar la cei cu cultura rezistentă – 59,6±4,1%, datele obținute au atins semnificație statistică, $p < 0,05$. Rata pacienților cu eșec terapeutic și a celor pierduți din supraveghere a fost semnificativ mai mare la bolnavii incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul culturii rezistente. În eșantionul de studiu decesul pacienților a survenit preponderent din cauza progresării tuberculozei. Din 12 decedați în eșantionul cu Xpert rezistent 8 au decedat din cauza progresării tuberculozei, 4 persoane din cauza altor maladii. În eșantionul cu cultura rezistentă 17 persoane au decedat din motivul progresării TB și 5 persoane – prin progresarea altei maladii.

3.2 Caracteristica pacienților eșantionului de control, analiza comparativă a bolnavilor cu rezultatul Xpert MTB negativ/RIF și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil

Eșantionul de control studiat în cercetare a inclus 250 de bolnavi de tuberculoza pulmonară sensibilă. Acești pacienți au fost divizați în 2 subeșantioane după rezultatul investigației molecular-genetice: 1) 172 de bolnavi cu rezultatul Xpert negativ și 2) 78 pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Bolnavii au fost înrolați în studiu în perioada anilor 2013-2014. În ambele eșantioane de control predominau persoanele cu condiții de trai satisfăcătoare. La pacienții cu Xpert negativ condițiile satisfăcătoare s-au identificat la 92 (53,5±3,8%) bolnavi, situația similară s-a constatat și la pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil condiții satisfăcătoare – la 50 (64,1±5,4%) pacienți. Condițiile de trai nesatisfăcătoare au fost constatate la 80 (46,5±3,8%)

pacienți cu rezultatul Xpert negativ și la 28 (35,9±5,4%) bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, $p<0,05$.

Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză reprezintă contactul tuberculos. În eșantionul de control la pacienții cu Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil contactul cu bolnavii de tuberculoza a fost înregistrat în 107 (62,2±3,7%) și 39 (50±5,7%) cazuri, respectiv. În ambele eșantioane a predominat contactul TB apropiat față de cel intradomiciliar, însă analiza statistică a demonstrat, că pragul de semnificație nu a fost atins, $p>0,05$. Analizând datele despre migrația pacienților incluși în studiu am stabilit că în eșantionul de control la bolnavii cu rezultatul Xpert negativ 15 (8,7±2,2%) pacienți au fost la muncă peste hotare, iar în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 12 (15,4±4,1%) persoane, datele sunt prezentate în tabelul 3.7.

Factorii de risc, precum istoricul de detenție, consum abuziv de alcool au fost mai frecvent înregistrate la pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert pozitiv / RIF sensibil, atingând valori de semnificație statistică, $p<0,001$. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.7.

Tabelul 3.7 Repartizarea cazurilor conform factorilor de risc

Factorii de risc	Xpert neg	Xpert poz/RIF sens	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Migrație	15 (8,7±2,2)	12 (15,4±4,1)	>0,05
Istoricul de detenție	7 (4,11,5±)	11 (14,1±3,9)	<0,05
Tabagismul	108 (62,8±3,7)	48 (61,5±5,5)	>0,05
Consumatori habituali de alcool	26 (15,1±2,7)	32 (41±5,6)	<0,05
Etilism cronic	5 (2,9±1,3)	-	<0,05
Utilizatori de droguri	-	1 (1,3±1,3)	>0,05

Patologiile asociate reprezintă încă un factor de risc important pentru dezvoltarea tuberculozei active. La pacienții din toate eșantioanele studiate au fost depistate diferite comorbidități: cu rezultatul Xpert negativ – 139 (80,8%) cazuri, cu rezultatul Xpert sensibil – 58 (74,3%) bolnavi. Ponderea mare a persoanelor cu comorbidități se explică prin faptul, că ei au fost depistați preponderent activ, în special, pacienții cu rezultatul Xpert negativ, cu diagnosticul de TB stabilit în baza examenului radiologic cu scop profilactic, neconfirmat bacteriologic.

Conform datelor prezentate în Tabelul 3.8 constatăm, că pentru persoanele eșantionului de control cel mai mare risc pentru dezvoltarea tuberculozei au prezentat patologiile asociate, urmate

în ordinea descrescândă de fumat, contactul TB, alcoolismul habitual, migrație, aflarea în detenție, etilism cronic și utilizarea drogurilor intravenoase.

Tabelul 3.8 Raportul probabilității

Factori de risc	RP	Î 95%
Comorbidități	3,717	0,298 - 0,669
Fumători	1,660	1,561 - 3.563
Contact TB	1,404	0,346 - 0,718
Consumatori de alcool	0,302	2,485 - 5,454
Migranți	0,121	0,548 - 1,756
Deținuți	0,078	1,588 - 5,137
Etilism cronic	0,02	2,402 - 16, 891
UDI	0,004	0,97 - 65,201

În eșantionul de control la pacienții cu rezultatul Xpert negativ a predominat metoda activă de depistare – 102 (59,3±3,7%) cazuri, prin examinarea simptomaticeilor au fost depistați 70 (40,7±3,7%) pacienți. La bolnavii cu Xpert poz/RIF sensibil o jumătate din bolnavi au fost depistați activ (39 (51,2±5,7%) cazuri) și 38 (48,7±5,7%) pacienți – prin calea pasivă, $p>0,05$. În cadrul studiului a fost evaluată durata perioadei de la apariția semnelor clinice până la adresarea la medic. Majoritatea bolnavilor cu tuberculoză sensibilă s-a adresat la medic în perioada până la 3 luni.

Aproape o jumătate din pacienții eșantionului de control au fost inițial diagnosticați eronat cu altă patologie, manifestând “măști” ai TB. Acest fenomen se explică prin faptul că diagnosticul diferențial al tuberculozei neconfirmate bacteriologic este dificil. “Masca” pneumonică a TB a fost identificată cel mai frecvent – 25 (35,7±5,7%) cazuri în lotul cu Xpert negativ și 25 (35,7±5,7%) cazuri – în lotul Xpert MTB pozitiv /RIF sensibil. “Masca” bronșitică a fost identificată la 17 (24,3±5,1%) bolnavi din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ și la 6 (15,8±5,9%) pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv /RIF sensibil.

În ambele eșantioane de control au predominat pacienții cu tuberculoza pulmonară infiltrativă: 165 (95,9±1,5) cazuri și 72 (92,3±3), respectiv. Cu tuberculoza pulmonară diseminată: 3 (1,7±0,9) pacienți cu rezultatul Xpert negativ și 5 (6,4±2,8) bolnavi cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Tuberculoza pulmonară nodulară (4 (2,3±1,1%) cazuri) a fost diagnosticată doar în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ. Un singur (1,3±1,3%) pacient cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a fost depistat cu tuberculoza pulmonară fibro-cavitară. Pragul de semnificație

statistică între eșantioane nu a fost atins, ce denotă similitudinea lor, fapt ce asigură comparabilitatea rezultatelor.

În eșantionul de control atât la pacienții cu rezultatul Xpert negativ, cât și la cei cu Xpert pozitiv/RIF sensibil majoritatea bolnavilor la internare au fost în stare generală relativ satisfăcătoare (96 (55,8±3,8%) cazuri și 48 (61,5±5,5) cazuri, respectiv). Starea de gravitate medie a fost stabilită la 70 (40,7±3,7%) bolnavi cu Xpert negativ și la 25 (32,1±5,3%) pacienți cu Xpert pozitiv/RIF sensibil. Starea inițială gravă a fost constatată la 6 (3,5±1,4%) și 4 (5,1±2,5%) bolnavi, respectiv. Starea extrem de gravă a fost stabilită la 1 (1,3±1,3%) pacient cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil.

Examenul microscopic al sputei la BAAR a relatat următoarele rezultate: în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ doar 7 (4,1±1,5%) pacienți au avut microscopia pozitivă, iar majoritatea (165 (95,9±1,8%)) bolnavilor – microscopia negativă. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat pacienții cu microscopia sputei pozitivă – 51 (65,4±3,7%) cazuri, la o treime de bolnavi microscopia a fost negativă. Astfel, prin rezultatele obținute a fost confirmată sensibilitatea sporită a testului Xpert MBT/RIF comparativ cu examenul microscopic, $p < 0,05$. În eșantionul cu rezultatul Xpet negativ conversia sputei identificată prin metoda microscopică a fost atinsă la 4 pacienți la 4 luni, în 2 cazuri – la 3 luni, o persoana a rămas baciliferă, și a fost calificată cu eșec terapeutic. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil la majoritatea bolnavilor (24 (47%) cazuri) conversia sputei a fost înregistrată la finele fazei intensive, la 19 (37,2%) bolnavi sputa a devenit negativă la 3 luni de tratament specific, la 6 (11,8%) persoane – la 5 luni, o persoana a continuat să elimine BAAR. Monitorizarea pacienților a inclus și examenul bacteriologic la 2, 3, 5, 6 luni. La majoritatea (44 (56,4%)) pacienților cultura sputei negativă a fost identificată la 2 luni, la 3 luni conversia sputei a fost constatată în 19 (24,4%) cazuri, la 5 luni – la 8 (10,3%) bolnavi. La 6 luni un (1,3%) pacient a rămas bacilifer.

În eșantionul de control cu Xpert negativ majoritatea pacienților au fost identificați cu proces tuberculos unilateral – 148 (86±2,6%) cazuri și cu proces limitat – 151 (87,8±2,5%) cazuri, iar la bolnavii cu Xpert pozitiv/RIF sensibil au predominat procese bilaterale – 51 (65,4±5,4%) cazuri și extinse – 48 (61,5±5,5%) cazuri, atingând pragul de semnificație statistică. Astfel, la pacienții cu rezultatul Xpert negativ au predominat procesele radiologice limitate, unilaterale, la bolnavii cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF sensibil nesemnificativ au predominat procese radiologice extinse cu afectarea ambilor plămâni în faza de distrucție a procesului tuberculos (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9 Caracteristica radiologică a procesului tuberculos

Radiologic	Xpert neg	Xpert poz/RIF sens	p
	n =172 (P±ES%)	n =78 (P±ES%)	
Distrucție	18 (10,5±2,3)	58 (74,4±4,9)	<0,001
Diseminație	4 (2,3±1,1)	11 (14,1±3,9)	<0,05
Proces unilateral	148 (86±2,6)	27 (34,6±5,4)	<0,001
Proces bilateral	24 (14±2,6)	51 (65,4±5,4)	<0,001
Proces extins	21 (12,2±2,5)	48 (61,5±5,5)	<0,001
Proces limitat	151 (87,8±2,5)	30 (38,5±5,5)	<0,001

La pacienții eșantionului de control a fost analizată durata perioadei de la efectuarea testului Xpert MTB/RIF până la inițierea tratamentului antituberculos. În eșantioanele de control cu rezultatul Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil: durata până la o săptămână a fost constatată la 115 (66,9%) și la 41 (52,6%) bolnavi, respectiv, de la o săptămână până la 2 săptămâni – la 49 (28,5%) vs 24 (30,8%) bolnavi, respectiv, în perioada până la 3 săptămâni după examinarea prin Xpert MBT/RIF au inițiat tratamentul specific 8 (4,6%) și 13 (7,6%) pacienți, respectiv. Datele nu au atins pragul de semnificație statistică, $p > 0,05$. Rapiditatea testului Xpert MBT/RIF ne oferă posibilitatea inițierii tratamentului cât mai precoce.

În studiu realizat în condiții de ambulatoriu au urmat tratamentul specific 114 (66,3±3,6%) bolnavi din eșantionul cu Xpert negativ. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 26 (33,±5,3%) bolnavi au fost tratați în condiții de ambulatoriu, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,05$. Majoritatea pacienților cu TB sensibilă au fost aderenți la tratament.

În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ succesul tratamentului a constituit 158 (91,9±2,1%) cazuri: vindecați au fost 23 (13,4 ±2,6%) bolnavi și au încheiat tratamentul 135 (78,5±3,1%) pacienți. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.10.

Tabelul 3.10 Rezultatele tratamentului

Rezultatul tratamentului	Xpert neg	Xpert sens	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Vindecat	23 (13,4 ±2,6)	50 (64,1 ±5,4)	<0,001
Tratament incheiat	135 (78,5±3,1)	17 (21,7±4,7)	<0,001
Eșec terapeutic	3 (1,7±1,0)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Pierdut din supraveghere	10 (5,8±1,8)	8 (10,3±3,4)	>0,05
Deces	1 (0,6±0,6)	1 (1,3±1,3)	>0,05
Succes terapeutic	158 (91,9±2,1)	67 (85,9±3,9)	>0,05

În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil succesul terapeutic a constituit 67 (85,9±3,9%) cazuri: vindecați – 50 (64,1±5,4%) pacienți și au încheiat tratamentul 17 (21,7±4,7%) bolnavi. Comparând rata succesului terapeutic la bolnavii studiați am constatat absența diferenței statistice concludente. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ 3 (1,7±1,0%) pacienți au eșuat tratamentul, 10 (5,8±1,8%) bolnavi au întrerupt tratamentul și un (0,6±0,6%) bolnav a decedat din cauza progresării altei boli. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 2 (2,6±1,8%) pacienți au eșuat tratamentul, 8 (10,3±3,4%) bolnavi au întrerupt tratamentul și 1 (1,3±1,3%) pacient a decedat prin progresarea tuberculozei (tabelul 3.10).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Factorii de risc pentru TB MDR sunt identici celor pentru dezvoltarea TB sensibile. Pentru persoanele cu tuberculoză multidrogrezistentă cel mai mare risc a prezentat aflarea în detenție, urmat în ordine descrescândă de migrație, contactul TB, alcoolismul habitual, prezența patologiilor asociate, munci necalificate, etilismul cronic, migrația și utilizarea drogurilor intravenoase. Pentru pacienții cu tuberculoză sensibilă risc major pentru dezvoltarea tuberculozei au prezentat patologiile asociate, urmate de fumat, contactul TB, alcoolismul habitual, migrație, aflarea în detenție, etilismul cronic și utilizarea drogurilor intravenoase.
2. Raportul bărbați/femei a fost mai mic la pacienții cu rezultatul Xpert MTB/RIF negativ și a constituit 1,2:1, la bolnavii cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 2,1:1. În tuberculoză MDR corelația B/F crește: la pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent – 2,5:1, iar la cei cu cultură rezistentă – 3,0:1. Pacienții cu TB MDR sunt persoane cu vârsta între 25-44 de ani, neangajați, cu nivel de trai nesatisfăcător, cu studii medii incomplete, majoritatea prestează munci necalificate. Jumătate dintre bolnavii cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent se depistează prin calea activă, majoritatea pacienților diagnosticați prin cultură rezistentă sunt identificați prin adresare. Pacienții cu Xpert negativ, de obicei, sunt depistați precoce, iar persoanele cu TB MDR – întârziat și tardiv. Mai frecvent patologiile asociate s-au constatat la bolnavii cu rezultatul Xpert negativ, datorită căruia ei au fost depistați oportun. Bolnavii cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și cultură rezistentă mai rar au prezentat patologii asociate, însă se înregistrează 2 și mai multe comorbidități simultan.
3. Majoritatea pacienților cu rezultatul Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil s-au adresat la medic până la o lună după apariția semnelor clinice, iar bolnavii cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și cultură rezistentă – în perioada de la o lună până la 3 luni după apariția manifestărilor clinice și ele au fost mai pronunțate la pacienții cu TB MDR, datorită adresării și depistării inoportune.

4. La pacienții cu rezultatul Xpert rezistent și cultură rezistentă au predominat procesele radiologice extinse, bilaterale în faza de distrucție, iar în rândul bolnavilor cu rezultatul Xpert negativ și sensibil – procese unilaterale, limitate. La pacienții cu TB MDR s-au evidențiat schimbări patologice majore în analiza generală a sângelui (anemie gr. II, leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga, sindromul policetemic, VSH accelerată).
5. Testul Xpert MTB/RIF a constatat o superioritate netă față de metoda microscopică. Metoda molecular-genetică a fost de 2 ori mai sensibilă în comparație cu microscopia directă. Spectrul rezistenței la pacienții cu rezultatul Xpert rezistent și cu cultură rezistentă a coincis, cel mai frecvent tip de rezistență fiind rezistența la HRES, ceea ce denotă importanța testului Xpert în diagnosticul precoce al TB MDR. Durata medie a perioadei de la examinare până la inițierea tratamentului prin cultură a fost de 2-3 luni, iar prin testul Xpert MTB/RIF a constituit 10 zile, fapt care a permis inițierea promptă a tratamentului TB MDR cu stoparea răspândirii infecției tuberculoase rezistente.
6. Răspunsul la tratament cu preparate de prima linie la bolnavii cu tuberculoză sensibilă a fost adecvat, datorită inițierii prompte și toleranței satisfăcătoare a tratamentului. La bolnavii cu TB MDR, care au urmat tratamentul cu preparate de linia a doua s-au înregistrat efecte adverse frecvente, îndeosebi la pacienții cu rezultatul culturii rezistente s-au remarcat efecte adverse majore, cu suspendarea ulterioară a medicamentului cauzal și modificarea tratamentului.
7. Rata succesului de tratament al tuberculozei sensibile a atins nivelul recomandat de OMS și a constituit pentru eșantionul cu rezultatul Xpert negativ 91,9%, pentru eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil – 85,9% din cazuri. Nivelul succesului tratamentului TB MDR rămâne scăzut. Pentru bolnavii cu rezultatul Xpert rezistent a constituit 69,4%, pentru cei cu cultură rezistentă – 59,6%. Rata succesului de tratament la bolnavii incluși în tratament DOTS Plus după rezultatul Xpert este mai mare, datorită inițierii precoce a tratamentului, astfel sputa se negativează la majoritatea pacienților până la luna a 3-a și perioada de conversie se micșorează. Ponderea bolnavilor care au eșuat tratamentul și celor care au fost pierduți din supraveghere a scăzut, deoarece durata tratamentului semnificativ se scurtează.
8. Problema științifică importantă soluționată în cercetare constă în stabilirea particularităților clinice, microbiologice și în eficacitatea tratamentului care diferențiază bolnavii de tuberculoză rezistentă depistați prin testul Xpert MTB/RIF de bolnavii de tuberculoză rezistentă depistați prin metoda culturală, permite identificarea măsurilor de îmbunătățire a depistării precoce a tuberculozei rezistente și administrarea promptă a tratamentului cu preparate de linia a doua.

Recomandări

1. Micșorarea perioadei de la efectuarea testului Xpert MTB/RIF până la inițierea tratamentului tuberculozei, prin perfecționarea managementului cazurilor de tuberculoză.
2. Aplicarea examinării prin testul Xpert MTB/RIF la grupurile cu risc înalt de îmbolnăvire de TB și la persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza.
3. Scurtarea duratei de tratament TB MDR datorită depistării precoce prin testul Xpert MTB/RIF a pacienților cu TB MDR și inițierii prompte a tratamentului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralized use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study. *Lancet* 2011; 377:1495–505.
2. Clouse K, Page-Shipp L, Dansey H, et al. Implementation of XpertMTB/RIF for routine point-of-care diagnosis of tuberculosis at the primary care level. *S Afr Med J* 2012; 805–7.
3. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO, 2014.
4. Crudu V.; Stratan E.; Romancenco, E.; Moraru, N.; Turcan N.; AllerheiligenV.; Hillemann A. First Evaluation of an Improved Assay for Molecular Genetic Detection of Tuberculosis as Well as RIFampin and Isoniazid Resistances. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012, v. 50, nr. 4, 1264–1269. ISSN: 0095-1137.
5. Crudu V, Domete L, Alexandru S, Romancenco E, Vilc V. Noroc E, Turcan N., Soltan V, Mosneaga A. The burden of TB drug-resistance in Eastern Europe: the Moldavian experience. 44 IUATLD Conference, Paris, 2013. S4, p. 44.
6. Crudu V, Romancenco E, Noroc E, Turcan N, Domete L, Alexandru S, Chesov D, Niemann S, Merker M, Rüsç-Gerdes S, Catanzaro A. Multidrug-resistant tuberculosis with mixed strains: a challenge in diagnostic and treatment of patients. The 34th annual meeting of the European Society of Mycobacteriology; June 30-July 3, 2013; Florence, Italy. 2013. P 256, p. 95.
7. Crudu V. Principiile de interpretare a rezultatelor testării rezistenței *M. tuberculosis* prin metode moleculare genetice: Xpert®MTB/RIF. Recomandări metodice. Chișinău, 2016.
8. Crudu V., Domete L., Alexandru S., Ciobanu A., Romancenco E., Noroc E., Soltan V., Mosneaga A., Chesov D., Iavorschi C. Trend in TB control in Republic of Moldova: High MDRTB burden country. ERS, Annual Congress, Munich, 2014. Abstract Number: 1431, p.121.
9. Crudu V., Romancenco E. – Diagnosticul microbiologic al tuberculozei – GHID. Ministerul Sanatatii din Rep. Moldova. Institutul de Ftiziopneumologie. Lab. National de Referinta in microbiologia tuberculozei, 2012.
10. Crudu V., Romancenco E., Noroc E., Turcan N., Carchilan L, Lesan V. Multidrug-resistant and extensively drug resistance tuberculosis has a strong public health and economic impact in the Republic of Moldova. ERS, Annual Congress, Barcelona, 2013. P1616; Abstract Number: 4240

11. Crudu V., Romancenco E., Noroc E., Turcanu N., Domete L., Alexandru S. Emergence of XDR in high burden MDRTB country: a threat to public health and TB control program. The 34th annual meeting of the European Society of Mycobacteriology. Florence, 2013. (op 244), p. 52.
12. Crudu V., Soltan V., Carchilan L., Lesan V., Blagodeteleva G., Stratan E. Trends of primary drug resistance in Republic of Moldova, ERS, vol. 36, supplement 54, 2010, p. 131.
13. Crudu V., Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Turcan N., Golisceva O. New tools for rapid diagnosis of MDR TB. Societatea Română de Pneumologie. Conferința Secțiunii de Tuberculoză, ed.1. 27-29.09.2012, Timișoara. Volum Rezumate, pag.29.
14. Crudu V., V. Botnaru, Golisceva O., Carchilan L., Moraru N., Lesan V, Soltan V. Increasing TB drug resistance in Moldova during the 2006-2010. European Respiratory Journal; Volume 38, Supplement 55, 2011, p.46.
15. Geneva: World Health Organization; 2011. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and Rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system.
16. Malic A., Ustian A., Niguleanu A. și a. Роль метода Xpert MTB/RIF в выявлении туберкулеза легких. În: Смоленский медицинский альманах, 2015, nr. 3, pag. 158-159. ISSN 2413 – 9346.
17. Malic A. Xpert MTB/RIF – metoda rapidă în diagnosticul tuberculozei. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, 2016, nr. 1 (50), pag. 288-295. ISSN 1857-0011.
18. Moisoiu Adriana. Metode noi și vechi în diagnosticul de laborator al tuberculozei și în depistarea rezistențelor la medicația antituberculoasă, Revista română de boli infecțioase – volumul XVII, nr. 1, an 2014, p. 39-48.
19. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: Technocal and Operational 'How-to' Practical Considerations. Geneva: World Health Organization. 2011.
20. Raviglione Mario, Sulis Giorgia. Tuberculosis 2015: Burden, Challenges and Strategy for Control and Elimination *Infect Dis Rep.* 2016 Jun 24; 8(2): 6570. Published online 2016 Jun 24. doi:10.4081/idr.2016.65700.
21. Ustian A., Crudu V., Malic A. și a. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoza pulmonară diagnosticați prin Xpert MTB/RIF. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale, 2016, nr. 1(50), pag. 73-76. ISSN 1857-0011.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute**

1. МАЛИК, А. Характеристика и эффективность лечения больных туберкулезом в зависимости от результатов теста Xpert MTB/RIF. В: Туберкулез и болезни легких. 2017, том 95, № 9, с. 30-33. ISSN 2542-1506.

- **Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil,**

- **categoria B**

1. MALIC, A. Xpert MTB/RIF – metoda rapidă în diagnosticul tuberculozei. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 288-295. ISSN 1857-0011.
2. USTIAN, A., CRUDU, V., MALIC, A. ș. a. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoza pulmonară diagnosticați prin Xpert MTB/RIF. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 1(50), p. 73-76. ISSN 1857-0011.
3. MALIC, A. Particularitățile clinic-radiologice și rezultatele testului molecular-genetic la pacienți cu tuberculoza pulmonară. În: Curierul Medical. 2016, vol. 59, nr. 4, p. 2-6. ISSN 1857-0666.
4. MALIC, A., USTIAN, A., LESNIC, E. ș. a. Factori predictivi pentru rezultatul pozitiv testului molecular-genetic la pacienți cu tuberculoza pulmonară în mun. Chișinău. În: Curierul Medical. 2016, vol. 59, nr. 2, p. 20-27. ISSN 1857-0666.
5. MALIC, A., USTIAN, A., IAVORSCHI, C. Aspectele clinice bolnavilor de tuberculoză pulmonară în dependența de rezultatul testului Xpert MTB/RIF. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2017, 2(72), p. 43-47. ISSN 17298687.

- **categoria C**

1. MALIC, A. Aspectele clinice, microbiologice și eficacitatea tratamentului a tuberculozei pulmonare rezistente. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2017, vol. 12(2), p. 64-73. ISSN 2345-1467.

- **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**
 1. МАЛИК, А., УСТИЯН, А., НИГУЛЯНУ, А. и др. Роль метода Xpert MTB/RIF в выявлении туберкулеза легких. В: Смоленский медицинский альманах. 2015, № 3, с. 158-159. ISSN 2413 – 9346.

- **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**
 1. МАЛИК, А. Роль молекулярно-генетического метода Xpert MTB/RIF в диагностике туберкулеза. В: Матеріали IV Наукового симпозіуму “Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення” (з міжнародною участю). Тернопіль, Україна, 2015, с. 63-64.
 2. МАЛИК, А., УСТИЯН, А., НИГУЛЯНУ, А. и др. Характеристика пациентов с легочным туберкулезом и положительным результатом Xpert MTB/RIF. В: culegere de rezumate al Материалы V межрегиональной научно-практической с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом и памяти члена-корреспондента РАМН, проф. В. В. Ерохина. Тверь, Россия, 2016, с. 109-111.
 3. NIGULEANU, A., MALIC, A., USTIAN, A., LESNIC, E. Eficacitatea tratamentului antituberculos în dependență de metoda microbiologică de diagnostic. In: Conferința de Pneumologie, INSPIR. Iași, România, 2017.

ADNOTARE

Malic Alina „Aspectele contemporane ale tuberculozei pulmonare în dependență de sensibilitatea micobacteriilor”. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2018.

Structura tezei: introducere, trei capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie (201 titluri), 16 anexe, 155 de pagini de text, 8 figuri, 75 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 11 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: tuberculoza pulmonară, testul Xpert MTB/RIF, metoda culturală convențională (Lowenstein-Jensen).

Domeniul de studiu: Științe medicale; medicina generală; 321.07 – Ftiziopneumologie.

Scopul lucrării: Studiarea aspectelor clinice și eficacității tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară în funcție de rezultatele metodelor microbiologice și molecular-genetice pentru optimizarea managementului cazurilor de tuberculoză rezistentă.

Obiectivele lucrării: 1) Determinarea factorilor favorizanți (epidemiologici, sociali, medico-biologici) în dezvoltarea formelor rezistente de tuberculoză; 2) Analiza aspectelor clinico-radiologice și rezultatelor examinărilor paraclinice la bolnavii cu tuberculoză sensibilă și rezistentă; 3) Aprecierea rezultatelor metodelor molecular-genetice și microbiologice la bolnavii de tuberculoză pulmonară; 4) Evaluarea eficacității tratamentului în funcție de rezultatul metodelor molecular-genetice și culturale; 5) Elaborarea recomandărilor practice pentru eficientizarea depistării precoce și scurtarea duratei tratamentului tuberculozei rezistente.

Noutatea științifică și semnificația teoretică. Au fost studiate particularitățile clinico-radiologice și factorii favorizanți în dezvoltarea formelor rezistente la pacienții cu tuberculoză pulmonară examinați prin testul Xpert MTB/RIF și metoda culturală. A fost apreciată importanța metodei molecular-genetice în comparație cu metodele microbiologice convenționale. A fost analizată eficacitatea tratamentului la bolnavii cu tuberculoză sensibilă și rezistentă în funcție de rezultatele metodelor microbiologice și molecular-genetice. Introducerea metodei molecular-genetice și analiza comparativă cu metodele bacteriologice convenționale a contribuit la stabilirea precoce a rezistenței micobacteriilor de tuberculoză pentru unul dintre cele mai importante preparate antituberculoase – Rifampicina. Datele obținute ne-a dat posibilitatea de a iniția tratamentul adecvat imediat după depistarea rezistenței micobacteriilor de tuberculoză care a contribuit la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului și scurtarea duratei tratamentului tuberculozei rezistente.

Problema științifică importantă soluționată în cercetare constă în stabilirea particularităților clinice, microbiologice și eficacității tratamentului care diferențiază bolnavii de tuberculoza rezistentă depistați prin testul Xpert MTB/RIF de bolnavii de tuberculoză rezistentă depistați prin metoda culturală, ce permite identificarea măsurilor de îmbunătățire a depistării precoce a tuberculozei rezistente și administrarea promptă a tratamentului cu preparate de linia a doua.

Valoarea aplicativă a cercetării: materialele obținute în urma studiului ne-a dat posibilitatea de a perfecționa algoritmul de diagnosticare a persoanelor suspecte la TB MDR și tratamentul antituberculos al bolnavilor cu TB MDR, au fost actualizate factorii de risc pentru tuberculoza rezistentă.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost aplicate în elaborarea Protocoalelor Clinice Naționale: “Tuberculoza la adult”, “Tuberculoza la copil” (2017), în ghidul operational “Screeningul cazurilor de tuberculoză activă” (2017), în activitatea practică a secțiilor de pneumoftiziologie ale instituțiilor medicale de profil din țară și au oferit un suport metodologic în procesul de evaluare individualizată a bolnavilor de tuberculoza pulmonară sensibilă și rezistentă.

SUMMARY

Mrs. Malic Alina „Contemporary aspects of pulmonary tuberculosis in dependence of Mycobacteria Sensitivity”. PhD thesis. Chisinau, 2018.

Structure of the thesis: introduction, three chapters, general conclusions and practical recommendations, bibliography (201 bibliographic sources), 16 annexes, total volume of 155 pages, 8 figures, 75 tables. The obtained results were published in 11 scientific articles.

Key words: pulmonary tuberculosis, Xpert MTB/RIF test, conventional cultural method (Lowenstein-Jensen).

Field of study: Medical sciences; General medicine; 321.07 - Phthisiopneumology.

Aim: Studying of the clinical aspects and the treatment efficacy patients with pulmonary tuberculosis in dependence of the microbiological and molecular-genetic methods results.

Objectives: 1) Determination of the favorable factors (epidemiological, social, medical-biological) in the development of resistant forms of tuberculosis; 2) Analysis of clinical-radiological particularities and paraclinical examinations results in patients with susceptible and resistant tuberculosis; 3) Evaluation of molecular - genetic and microbiological methods results in patients with pulmonary tuberculosis; 4) Evaluation of the treatment efficacy in dependence of molecular-genetic and cultural methods results; 5) Developing of practical recommendations for early detection and shortening of the resistant tuberculosis treatment duration.

Scientific novelty and originality: clinical and radiological particularities and favorable factors in the development of resistant forms in patients with pulmonary tuberculosis examined by Xpert MTB/RIF and the cultural method were studied. The importance of the molecular-genetic method compared with conventional microbiological methods was appreciated. The effectiveness of treatment in patients with sensitive and resistant tuberculosis in dependence of the microbiological and molecular-genetic methods results was analyzed.

The important scientific problem was solved in this research. Consists in establishing of the clinical-microbiological particularities and treatment efficacy that differentiate the resistant tuberculosis patients detected by the Xpert MTB/RIF test and the resistant tuberculosis patients identified by the cultural method, allows identification of measures to improve the early detection of resistant tuberculosis and prompt administration of treatment with second line drugs.

Theoretical significance of this research consist in implementation of the molecular-genetic method and comparative analysis with conventional bacteriological methods, which contributed to the early detection of resistance mycobacteria for the one of the most important anti-tuberculous drug – Rifampicin. The data obtained in this study gave us possibility to initiate appropriate treatment immediately after the detection of resistant mycobacteria, which helped in improvement of treatment outcomes and will shorten the duration of resistant tuberculosis treatment.

The value of the research. The results obtained from the study gave us the opportunity to improve the algorithm of the diagnosis of suspects TB MDR persons and the antituberculous treatment of TB MDR patients.

Implementation of scientific results. The results of the study was applied in the National Clinical Protocol: “Tuberculosis in children”, “Tuberculosis in adults” (2017), operational guide “Screening of active TB cases” (2017), guide in the practical activity of the departments of pneumophthysiology of the medical institutions in the country and provide a methodological support in the individualized assessment of the sensitive and resistant pulmonary tuberculosis.

АННОТАЦИЯ

Малик Алина Михайловна „Современные аспекты туберкулеза легких в зависимости от чувствительности микобактерий”, диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2018.

Структура диссертации: введение, три главы, выводы и рекомендации, библиография (201 источник), 16 приложений, общий объем 155 страниц, 8 рисунков, 75 таблиц. Результаты исследования отражены в 11 опубликованных научных работах.

Ключевые слова: туберкулез легких, тест Xpert MTB/RIF, культуральный метод (Левенштейн-Йенссен).

Область исследования: Медицинские науки; общая медицина; 321.07 – Фтизиопульмонология.

Цель работы: изучение клинических аспектов и эффективности лечения больных туберкулезом легких в зависимости от результатов микробиологических и молекулярно-генетических методов, для оптимизации менеджмента случаев устойчивого туберкулеза.

Задачи: 1) выявление факторов (эпидемиологических, социальных и медико-биологических) предрасполагающих к развитию устойчивых форм туберкулеза; 2) анализ клинико-рентгенологических данных и результатов лабораторных исследований больных с чувствительным и устойчивым туберкулезом; 3) оценка результатов молекулярно-генетических и микробиологических методов у больных туберкулезом легких; 4) оценка эффективности лечения в зависимости от результата молекулярно-генетических и культуральных методов; 5) разработка практических рекомендаций для улучшения раннего выявления и укорочения длительности лечения устойчивого туберкулеза.

Научная новизна и оригинальность. Исследование клинико-рентгенологических особенностей и факторов, предрасполагающих к развитию устойчивого туберкулеза легких (по результатам теста Xpert MTB/RIF и культуральных методов). Оценка важности молекулярно-генетического метода по сравнению с обычными микробиологическими методами. Анализ эффективности лечения пациентов с чувствительным и устойчивым туберкулезом в зависимости от результатов микробиологических и молекулярно-генетических методов.

Важная научная задача, решенная в данной работе: состояла в определении клинико-микробиологических особенностей и эффективности лечения больных устойчивым туберкулезом, выявленных с помощью теста Xpert MTB/RIF и пациентов с устойчивым туберкулезом, обнаруженных с помощью культурального метода, определение мер по улучшению ранней диагностики туберкулеза и скорейшему началу лечения препаратами второй линии.

Теоретическое значение. Внедрение молекулярно-генетического метода и его сравнительный анализ с бактериологическими методами способствовало раннему выявлению устойчивости микобактерий туберкулеза к одному из основных противотуберкулезных препаратов – Рифампицину. Полученные данные обеспечили скорейшее начало адекватного лечения сразу же после выявления устойчивого туберкулеза, что способствовало улучшению результатов лечения, а также позволило сократить длительность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Практическая ценность исследования: материалы, полученные в ходе исследования позволили улучшить диагностический алгоритм для больных с подозрением на МЛУ ТБ, а также лечение больных МЛУ ТБ.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования включены в Национальные Клинические Протоколы “Туберкулез у взрослых” и “Туберкулез у детей” (2017) и руководство “Скрининг случаев активного туберкулеза” (2017), были применены во фтизиопневмологических отделениях и оказали методологическую поддержку в индивидуализированном обследовании больных чувствительным и устойчивым ТБ.

MALIC ALINA

**ASPECTELE CONTEMPORANE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE ÎN
DEPENDENȚĂ DE SENSIBILITATEA MICOBACTERIILOR**

321.07 FTIZIOPNEUMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 29.05.2018

Formatul hârtiei 60 84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj 50 ex.

Coli de tipar.: 1,8

Comanda nr. 7

Tipografia „Net ADV” SRL
MD-2072, Mun. Chișinău, bd. Traian 23/1
Tel.: 022 804 111, 069 432 588