

**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

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific: dr. șt. med., conferențiar universitar

321.07– Ftiziopneumologie

USTIAN Aurelia

Consultant științific: dr. șt. med., conferențiar cercetător

313.02– Microbiologie, Virusologie medicală

CRUDU Valeriu

Autor:

MALIC Alina

CHIȘINĂU, 2018

© Malic Alina, Chişinău, 2018

CUPRINS

ADNOTĂRI (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE.....	10
1. ANALIZA COMPARATIVĂ A TESTULUI XPERT MTB/RIF ȘI A METODELOR CONVENȚIONALE ÎN DIAGNOSTICUL TB MDR	16
1.1. Aspectele contemporane ale tuberculozei MDR.....	16
1.1.1. Epidemiologia tuberculozei în condițiile actuale la nivel global.....	16
1.1.2. Provocările de control al tuberculozei.....	18
1.1.3. Strategia „The End TB”.....	20
1.1.4. Cercetări în tuberculoză: ce este necesar?.....	21
1.2. Republica Moldova – țară cu o povară înaltă în TB MDR.....	23
1.3. Diagnosticul de laborator al TB MDR.....	29
1.3.1. Metodele fenotipice.....	29
1.3.2. Metodele genotipice.....	32
1.4. Analiza comparativă a metodelor moleculare și convenționale	37
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	45
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE.....	47
2.1. Caracteristica materialului clinic.....	47
2.2. Metodele de cercetare.....	50
2.3. Examenle de laborator.....	51
2.4. Analiza statistică.....	52
2.5. Concluzii la capitolul 2.....	53
3. ASPECTELE CLINICE ALE BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI ÎN FUNCȚIE DE REZULTATELE METODELOR MOLECULAR-GENETICE (XPERT MTB/RIF) ȘI CULTURALE CONVENȚIONALE.....	54
3.1. Analiza comparativă a pacienților eșantionului de studiu (Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și cultura rezistentă) și eșantionului de control cu rezultatul Xpert sensibil	54
3.1.1. Caracteristica generală și aspectele clinice ale bolnavilor eșantionului de studiu (Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent; cultură rezistentă) și cu rezultatul Xpert sensibil.....	54
3.1.2. Rezultatele investigațiilor paraclinice, de laborator și eficacitatea tratamentului pacienților cu TB MDR și sensibilă	75

3.2. Caracteristica pacienților eșantionului de control, analiza comparativă a bolnavilor cu rezultatul Xpert negativ și Xpert MTB/RIF sensibil.....	86
3.2.1. Caracteristica socioeconomică, epidemiologică și medico-biologică a pacienților eșantionului de control.....	86
3.2.2. Aspectele clinice ale bolnavilor cu rezultatul Xpert MTB negativ/RIF și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil.....	96
3.2.3. Rezultatele investigațiilor paraclinice, de laborator și eficacitatea tratamentului pacienților cu TB sensibilă.....	103
3.3. Concluzii la capitolul 3.....	112
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	113
BIBLIOGRAFIE.....	117
ANEXE.....	135
Anexele 1-10 Tabele.....	135
Anexe 11-13 Act de implementare.....	146
Anexa 14 Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe.....	149
Anexele 15-16 Diplome.....	151
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	153
CV-ul AUTORULUI.....	154

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: Studierea aspectelor clinice și a 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 a 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.

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-Йенсен).

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 были применены в Национальных Клинических Протоколах “Туберкулез у взрослых” и “Туберкулез у детей”, 2017, руководстве “Скрининг случаев активного туберкулеза”, 2017, а так же применены на практике во фтизиопневмологических отделениях и оказали методологическую поддержку в индивидуализированном обследовании больных чувствительным и устойчивым туберкулезом легких.

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 to improve 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 ghide “Screening of active TB cases” (2017), ghide 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.

LISTA ABREVIERILOR

- AAN – amplificarea acizilor nucleici
- ADN – acid dezoxiribonucleic
- ARN – acid ribonucleic
- BAAR – Bacilul Alcol-Acido rezistent
- BCG – Bacilul Calmett-Guerin
- CEPCB – Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor
- DOTS – Directly Observed Treatment Short Course
- E – Etambutol
- Eto – Etionamida
- FIND – Financial Intelligence Network Development
- FLT – fără loc de trai
- GDG – Guideline Development Group
- H – Isoniazida
- IMSP IFP – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie
- IMSP SCMF – Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal de Ftiziologie
- ITBL – infecția tuberculoasă latentă
- LBA – lavaj bronho-alveolar
- LPA – Line Probe Assay
- MGIT – Micobacterium Grown Index Tube
- MNT – Micobacteriile Nontuberculoase
- MODS – Microscopic Observatin Drug Suscebilty
- MTB – *Micobacterium tuberculosis*
- ODD – Obiectivele de Dezoltare Durabile
- ODM – Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului
- Ofl – Ofloxacina
- OMS – Organizația Mondială a Sănătății
- PCR – Polimerase Chane Reaction
- PCNT – Protocol Clinic Național de Tuberculoză
- PTHIV – persoanele care trăiesc cu HIV

R – Rifampicina

SEE – Spațiul Economic European

SNM – Single Nucleotide Mutations

S – Streptomicina

SUA – Statele Unite ale Americii

TARV – Terapia antiretrovirală

TB – Tuberculoza

TB MDR – Tuberculoza multidrogrezistentă

TB XDR – Tuberculoza Extensivrezistentă

TBTEAM – Tuberculosis Technical Assistance Mechanism

TSM – testarea sensibilității medicamentelor

UDI – utilizator de droguri intravenos

UE – Uniunea Europeană

UNITAID – United Nations International Drug Purchasing Facility

Z – Pirazinamida

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Tuberculoza este una dintre cele mai importante provocări pentru sistemul de ocrotire a sănătății a oricărui stat. Începând din 1993, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat tuberculoza o urgență globală [63]. La nivel mondial, în 2014, au fost înregistrate 3,3% din cazurile noi și 20% din cazurile tratate anterior de tuberculoză multidrogrezistentă (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, a estimat în Republica Moldova 24% din cazurile noi și 62% din cazurile 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, 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 BAAR, este primul pas în algoritmul de detectare a tuberculozei și cea mai răspândită în lume metodă de investigație pentru diagnosticul tuberculozei.

Tuberculoza (TB) este una din principalele cauze ale morbidității și reprezintă, la nivel mondial, una din cele zece cauze, cele mai răspândite, care provoacă decese. Apariția tuberculozei rezistente la medicamente este o amenințare serioasă pentru controlul TB. Acumularea tot mai largă la nivel mondial a tulpinilor de *Micobacterium tuberculosis* rezistente la medicamente este o provocare destul de periculoasă în activitățile de control al 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 tuberculoză multirezistentă (TB MDR). 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 rezistență extinsă (TB XDR) și 100,000 cu RR printre pacienții 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 [17,32].

Doar 28% din cazurile cu TB M/XDR sunt notificate și majoritatea acestora sunt din țările din Europa de Est și Asia Centrală. Din numărul total de cazuri cu TB MDR și TB XDR pulmonară înregistrate la nivel mondial, 44% din cazuri au parvenit din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Cel puțin 100 de țări au raportat cazuri de îmbolnăvire cu TB XDR, iar proporția dintre cazurile de TB MDR și TB XDR este cea mai mare în Regiunea Europeană a OMS [34]. Rata de succes a tratamentului în cazul TB M/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 indicat rezultatele unui tratament cu succes doar în 31,6% din cazurile cu TB M/XDR în Uniunea Europeană și în Spațiul Economic European UE/SEE [34]. Conform estimărilor, la nivel mondial, mai puțin de 20% dintre pacienții cu TB M/XDR urmează în prezent un tratament adecvat [17]. Apariția tuberculozei multirezistente (TB MDR) și a celei extensiv-rezistente (TB XDR) prezintă o problemă în ceea ce privește controlul tuberculozei în R. Moldova în special acolo unde se raportează cea mai mare prevalență cu cazuri de TB M/XDR printre cazurile noi și retratamente. În ultimii 5 ani în republică fiecare al patrulea pacient cu TB caz nou și aproape 2/3 din cei cu 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% din cazurile noi și 70% dintre retratamente [40-50]. Pentru inițierea tratamentului precoce și prevenirea transmiterii infecției, implementarea metodelor rapide de diagnostic al tuberculozei rezistente la medicamente 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 transmisie continuă a infecției în societate. Un control efectiv al tuberculozei necesită implementarea la scară națională a metodelor pe medii de cultură cu testarea sensibilității la medicamentele specifice, precum și folosirea simultană a testelor moleculare rapide. Testele molecular-genetice, existente la etapa actuală în vânzare, sunt relativ scumpe, necesită resurse și abilități în efectuarea și interpretarea rezultatelor [43].

Scopul lucrării:

Studierea aspectelor clinice și a 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.

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 a eficacității tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară în funcție 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, elaborarea 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, mun. Chișinău în perioada 01.01.2010 – 31.12.2014. Metodele de investigare au inclus examenul clinic complex, cu studierea documentației medicale a adulților privind cazuri noi cu tuberculoză 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 tehnologie inovatoare – testul Xpert MTB/RIF. Analiza datelor a fost realizată prin programul Excel al pachetului Microsoft Office 2003. Procesarea statistică a rezultatelor 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 bolnavi cu tuberculoză sensibilă și rezistentă în funcție de rezultatele metodelor molecular-genetice și microbiologice.

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

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

Valoarea aplicativă a cercetării. Materialele obținute în urma studiului a permis perfecționarea algoritmului de diagnosticare a persoanelor suspecte la TB MDR și tratamentul antituberculos al bolnavilor cu TB MDR.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost utilizate în elaborarea Protocoalelor Clinice Naționale: “Tuberculoza la adult”, “Tuberculoza la copil” (2017), ghidului operational “Screeningul cazurilor de tuberculoză activă” (2017), au fost aplicate 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. Totodată, recomandările practice elaborate au fost implementate în activitatea medicilor de familie și ftiziopneumologilor.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost raportate la foruri de nivel național și de nivel internațional:

- Conferința tinerilor cercetători cu participare internațională. Moscova, Federația Rusă, 24 martie 2017, diploma de gr. III;
- Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice și studenților a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 17-18 octombrie 2016, diploma de gr. I;
- Conferința științifico-practică „Actualități în ftiziopneumologie”, „MoldMedizin & MoldDENT”, Chișinău, 9 septembrie 2016;
- Conferința științifică consacrată aniversării a 85 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc cu genericul „Actualități în ftiziopneumologie”, Chișinău, 18 mai 2016;
- Congresul Societății Europene a Respirologilor (ERS). Milano, Italia, 9-13 septembrie, 2017; abstractul 4990.

Studiul a fost efectuat în baza temei aprobate la ședința Consiliului științific al USMF „Nicolae Testemițanu” din 11.04.2009, proces-verbal nr. 16 și la Seminarul Științific de Profil al IMSP IFP „Chiril Draganiuc” din 25.05.2016, proces-verbal nr. 8.

Sumarul componentelor tezei

Lucrarea este expusă pe 155 de pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 3 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie cu 201 surse citate. Materialul ilustrativ include 75 de tabele, 8 figuri și 16 anexe.

În introducere este elucidată situația existentă în domeniul de studiu și este argumentată actualitatea temei de cercetare. Repererele conceptuale ale lucrării au fost redată prin scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică.

În **Capitolul 1 (Analiza comparativă a testului Xpert MTB/RIF și a metodelor convenționale în diagnosticul tuberculozei multidrorezistente)**, care constituie revista literaturii, sunt analizate viziunile conceptuale contemporane privind înțelegerea dimensiunii și a gravității fenomenului tuberculozei multidrorezistente în întreaga lume. În 2016, tuberculoza (TB) încă rămâne o cauză majoră de deces și suferință la nivel mondial. Prin urmare, controlul TB este o problemă globală de sănătate publică, care 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 se află în lista celor 30 de țări ale lumii cu povară înaltă de tuberculoză multidrorezistentă (TB MDR) pentru anii 2016 –2020. În prezent, „standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei pulmonare rămâne metoda bacteriologică (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 au devenit din ce în ce mai importante în formularea diagnosticului de tuberculoză. Cu toate acestea, ele trebuie să fie confirmate prin examen microscopic și/sau prin metode bacteriologice de examinare. În prezent, în pofida prezenței diferitor metode moderne utilizate pentru diagnosticul TB, este necesar să se dezvolte și să se implementeze metode 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 tuberculoză în funcție de rezultatele microbiologice și de eficacitatea tratamentului acestor categorii de pacienți.

În **Capitolul 2 (Materialul și metodele de cercetare)** sunt reflectate designul studiului, metodele de investigare, este descrisă caracteristica generală a eșantioanelor de studiu și de control, ce a inclus 476 de adulți cazuri noi de tuberculoză pulmonară sensibilă și rezistentă, dintre care 226 de pacienți, care au format eșantionul de studiu, au fost incluși în cercetare după rezultatul testului Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și după rezultatul metodei culturale rezistente. În eșantionul de control au fost încadrați bolnavi de tuberculoză sensibilă cu rezultatul testului Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, aplicându-se programul Excel al pachetului Microsoft Office 2003 și programul EpiInfo 7.1, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe, software GraphPad InStat v 2.0 pentru Windows.

În **Capitolul 3 (Aspectele clinice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară și eficacitatea tratamentului în funcție de rezultatele metodelor molecular-genetice (Xpert MTB/RIF) și culturale convenționale)** sunt reliefate particularitățile evoluției tuberculozei pulmonare în funcție de rezultatul testului Xpert MTB/RIF și metodei convenționale culturale. Analiza comparativă se efectuează printre eșantioanele de control, care include pacienții cu tuberculoză sensibilă cu rezultatul Xpert negativ și cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil și eșantioanele de studiu, formate din pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă, care au inițiat tratamentul cu preparatele de linia a doua conform rezultatului Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și al 2-lea subgrup format din bolnavii cu rezultatul culturii sputei la MTB rezistent. Datele au fost colectate pe parcursul anilor 2010-2014, fiind preluate din fișele de observație și fișele de ambulatoriu ale pacienților incluși în cercetare.

În primul subcapitol pacienții eșantionului de studiu, format din pacienții incluși în tratamentul după Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și după rezultatul culturii rezistente, sunt comparați cu eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Rata succesului de tratament la bolnavii incluși în tratament DOTS Plus după rezultatul Xpert este mai mare, datorită inițierii precoce a tratamentului, astfel pacienții sunt abacilați mai rapid și perioada de abacilare se micșorează. Ponderea bolnavilor care au eșuat tratamentul și cei care au fost pierduți din supraveghere a scăzut, deoarece durata tratamentului semnificativ se scurtează.

În următorul subcapitol sunt comparate eșantioanele de control, formate din pacienți cu tuberculoză sensibilă cu rezultatele Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil.

În compartimentul **Concluzii generale și Recomandări practice** sunt generalizate concluzii principale asupra rezultatelor studiului și expuse recomandările concrete, orientate spre optimizarea depistării precoce și tratamentului pacienților cu tuberculoză pulmonară sensibilă și rezistentă.

1. ANALIZA COMPARATIVĂ A TESTULUI XPERT MTB/RIF ȘI A METODELOR CONVENȚIONALE ÎN DIAGNOSTICUL TB MDR

1.1. Aspectele contemporane ale tuberculozei MDR

1.1.1. Epidemiologia tuberculozei în condițiile actuale la nivel global

În 2016, tuberculoza (TB) încă rămâne o cauză majoră de deces și suferință la nivel mondial. 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. În timp ce oamenii marginalizați sunt întotdeauna expuși la probleme de sănătate și deseori se confruntă cu dificultăți în accesul la îngrijirile medicale, determinantele sociale și economice ale sănătății bolnavilor trebuie să fie abordate în mod adecvat, împreună cu implementarea intervențiilor specifice disponibile în prezent pentru combaterea tuberculozei, care afectează în mod disproporționat cei mai săraci. Epidemiologia TB este strâns legată de condițiile sociale și economice, ceea ce face prevenirea TB, îngrijirea bolnavilor și controlul TB mult mai provocator [83]. Reducerea sărăciei a fost recunoscută de către Organizația Națiunilor Unite și alte organizații internaționale ca o prioritate la nivel mondial de mai multe decenii, dar de fapt această problemă a fost pusă în centrul atenției doar atunci când pentru prima dată în 2000 au fost lansate Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM). ODM a chemat toate guvernele să-și unească forțele pentru a combate sărăcia și consecințele ei, inclusiv a îmbunătăți condițiile de sănătate, cum ar fi TB, în scopul de a favoriza dezvoltarea societăților și a națiunilor. În acest context, implicarea comunității a jucat un rol esențial în ameliorarea celor mai vulnerabile grupuri, evaluarea nevoilor specifice ale acestora și promovarea mobilizării active a societății [83].

Tuberculoza se află pe locul vecin cu HIV/SIDA, în topul ucigașilor infecțioși la nivel mondial, cu incidența cazurilor noi de 9,6 milioane și 1,5 milioane de decese estimate în 2014 [187]. Este necesar de a remarca, că mai mult de 2/3 din povara TB la nivel mondial este raportată în Africa și Asia, iar în cifre absolute cel mai mare număr de cazuri TB se înregistrează în India, Indonezia și China, ceea ce reprezintă 43% din povara globală [185,189,196].

Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) este cel mai periculos factor de risc pentru TB, tuberculoza fiind prima cauză de deces în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (PTHIV). TB provoacă o treime din toate decesele legate de HIV, deși terapia antiretrovirală (TARV) se administrează pe scară largă. În 2014, au fost înregistrate 1,2 milioane (12%) de persoane infectate cu HIV din cei aproximativ 9,6 milioane de HIV-infecțați estimați la nivel global care au dezvoltat TB. La sfârșitul aceluiași an, TB a contribuit cu 1/3 din cele 1,2 milioane de decese de la HIV/SIDA și HIV a fost responsabil pentru 1/4 din 1,5 milioane de decese de la TB [187]. Majoritatea (aproape 3/4) cazurilor și deceselor cu coinfecția TB/HIV estimate sunt din regiunea africană,

preponderent regiunile de est și de sud înregistrează cea mai mare pondere a poverii globale. În 2014 acoperirea cu TARV a pacienților cu TB/HIV a atins 77%, ceea ce reprezintă o creștere față de anii precedenți, dar este încă departe de recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care prevede că acoperirea cu TARV în coinfecția TB/HIV ar trebui să atingă 100% [79,185]. Alte comorbidități și predictorii, cum ar fi diabetul zaharat, fumatul și consumul excesiv de alcool, actualmente reprezintă o urgență în țările cu venituri mari, mijlocii și în curs de dezvoltare, și sunt potențial asociate cu risc major de progresare a infecției TB latente (ITBL) în boala activă (de exemplu, de două sau până la trei ori riscul este mai mare la diabetici și fumători), precum și rezultatele tratamentului mai puțin favorabile [141].

Tuberculoza Multidrogrezistentă (TB MDR), definită ca rezistentă la, cel puțin, Rifampicină și Isoniazidă (cele mai frecvent utilizate și eficiente medicamente recomandate în prezent pentru regimul terapeutic de prima linie), reprezintă o altă amenințare majoră în lupta împotriva bolii. Apariția și răspândirea rezistenței la medicamente în cea mai mare parte provine din gestionarea insuficientă a cazurilor TB, cum ar fi utilizarea dozelor inadecvate, regimurilor terapeutice eronate, disponibilitatea limitată a produselor farmaceutice de calitate asigurată și eforturi limitate pentru sporirea aderenței pacientului în tratament. Sunt estimate aproximativ 480000 de cazuri noi de TB MDR înregistrate în fiecare an. Însă, proporția cazurilor detectate și notificate reprezintă numai aproximativ un sfert din cele estimate din cauza utilizării scăzute a metodelor de testare a sensibilității MTB față de preparatele antituberculoase în special în țările cu resurse limitate. Distribuția cazurilor TB MDR este geografic inegală (Figura 1.1), țările din fosta Uniune Sovietică raportează cele mai mari procente (până la 35%), iar cinci țări (India, China, Rusia, Pakistan și Ucraina) reprezintă 60% din volumul total al cazurilor la nivel mondial [187].

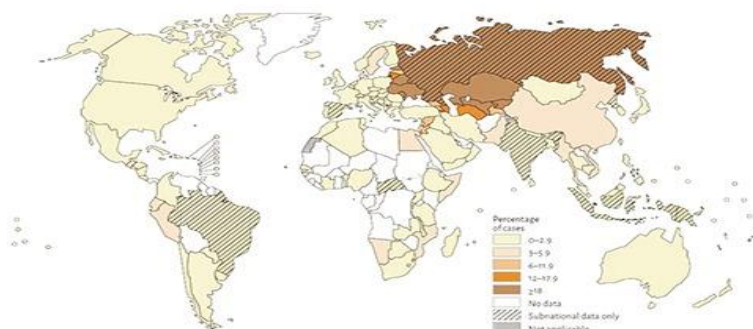


Figura 1.1. Rata cazurilor noi de tuberculoză cu TB MDR, 2015.

În septembrie 2000, Adunarea Generală a Organizației Națiunilor Unite a adoptat o rezoluție istorică, cel mai bine cunoscută sub numele *Declarația Mileniului* [164]. Aceasta a trimis un semnal puternic pentru toate țările și comunitățile într-o încercare de a schimba

comportamentele lor, alegeri socio-politice și răspunsuri de sănătate bazate pe principiile fundamentale ale libertății, egalității, solidarității, toleranței, respectului față de natură și responsabilității comune. Au fost identificate opt obiective, care trebuie să fie atinse în următorii 15 ani. Dintre acestea 3 au fost dedicate problemelor sănătății și din 6 ODM în mod specific au fost abordate cele trei epidemii globale: HIV/SIDA, malaria și tuberculoza. În special, obiectivul relevant asociat cu tuberculoza, precum este definit în cadrul ODM, are drept scop de a opri și de a începe tendința să inverseze incidența TB începând din anul 2015. Acest obiectiv a fost realizat atât la nivel global, cât și în toate cele șase regiuni cu o povară înaltă. Datorită profilaxiei eficiente, asigurării diagnosticului calitativ și tratamentului adecvat, prin urmare, povara TB a scăzut [94]. În plus, reducerea mortalității tuberculozei cu 47%, care a fost estimată începând din 1990, denotă că obiectivul internațional de reducere a mortalității a fost aproape atins. Cu toate acestea, incidența scade prea lent, rata declinului constituie 1,5% pe an și este insuficientă pentru atingerea obiectivelor viitoare. Foarte important, în timp ce rata medie de vindecare a cazurilor noi de TB a atins 86% la nivel mondial, unele țări, cum ar fi cele din Europa de Est, au documentat un succes de tratament mult mai sărac, datorită prevalenței mare a TB MDR. În ceea ce privește coinfecția TB/HIV, evaluarea realizărilor arată, că din 2005 au fost înregistrate progrese semnificative prin implementarea activităților de colaborare, cu o valoare estimativă – peste 5 milioane de vieți sunt salvate până acum.

1.1.2. Provocările de control al tuberculozei

Dacă ne uităm la viitoarele provocări pentru controlul tuberculozei, putem identifica următoarele priorități de acțiune.

În fiecare an circa 3,6 milioane de cazuri TB sunt estimate ca fiind neidentificate, ceea ce înseamnă că ele nu sunt diagnosticate și/sau notificate în sistemele de sănătate publică [71]. Totalitatea acestor cazuri necunoscute posibil sunt diagnosticate și tratate, dar nu sunt raportate sau nu sunt detectate. O preocupare majoră de sănătate publică constituie atât îngrijirea individuală, cât și problemă de transmitere a infecției, reprezentând astfel rezultate nefavorabile în controlul TB și pot fi responsabile pentru transmiterea continuă a TB.

TB MDR necesită abordarea ca o criză, având în vedere potențialul de a împiedica îndeplinirea obiectivelor actuale. Noile teste moleculare, rapide, care sunt disponibile, trebuie să fie extinse pe larg în primul rând la nivele primare și medicamente noi, cum ar fi Bedaquilina și Delamanida, adăugate la regimuri actuale pentru a îmbunătăți îngrijirea cazurilor rezistente la medicamente și pentru a preveni răspândirea TB [58,60].

Fondul Global și alte părți cointeresate și-au exprimat îngrijorarea cu privire la acoperirea limitată în cadrul granturilor Fondului Global a activităților colaborative TB/HIV și a altor inițiative, și a solicitat măsuri de îmbunătățire a situației. Acest lucru a condus la dezvoltarea unor concepte comune (de exemplu, propunerile țărilor, care solicită finanțare externă), care vizează o soluție mai eficientă a problemei epidemiei duble, printr-o abordare mai integrată bazată pe diferite servicii [67].

Sprijinul financiar al luptei împotriva tuberculozei este esențial pentru a lichida decalajul de resurse. La nivel mondial aproximativ 8 miliarde de dolari SUA anual sunt necesari pentru acoperirea costurilor de detectare a cazurilor și de tratament, dar fondurile dispun numai de suma de 6,4 miliarde de dolari SUA, ceea ce nu este suficient pentru toate necesitățile.

Nu mai puțin importantă este intensificarea cercetărilor, care trebuie să fie de-a lungul întregului spectru – atât cele de bază, și cercetările operaționale, pentru elaborarea metodelor noi de diagnostic, a medicamentelor și vaccinurilor, cu implementarea rapidă a inovațiilor în practica medicală. Cu acest scop, deficitul estimat de cel puțin 1,3 miliarde dolari SUA în domeniu trebuie să fie acoperit de către instituțiile de cercetare, guverne și sectorul corporativ.

Răspunsul viitor la provocările prezentate mai sus este inclus într-un nou set de 17 Obiective de Dezvoltare Durabilă (ODD), care au fost lansate recent în cadrul agendei globale de dezvoltare după 2015 și a intrat în vigoare la 1 ianuarie 2016, astfel înlocuind ODM [107]. Una dintre principalele diferențe dintre ODD și ODM constă în faptul că cele anterioare sunt aplicate în mod universal la toate țările în loc să fie axate pe țările în curs de dezvoltare și, în mare măsură, dependente de ajutorul financiar. În plus, în timp ce ODM au fost limitate la unele provocări categorice, ODD sunt mult mai largi, integrate și transparente, și nu se bazează numai pe considerentele economice, ci și pe cele de mediu, morale și politice. Printre ODD, obiectivul 3 (asigurarea vieții sănătoase și promovarea bunăstării pentru toți la toate vârstele) se referă la o serie de probleme legate de sănătate, cum ar fi sănătatea mamei și copilului, bolile transmisibile și netransmisibile, și obiectivul 3.3 solicită, în mod clar, până în 2030 eradicarea marilor epidemii globale (HIV, TB, malarie, bolile neglijate tropicale) [72]. Acest lucru este în deplină conformitate cu ceea ce a fost afirmat în mai 2014 de către a 67-a Adunare Mondială a Sănătății, printr-o rezoluție, care conține noua Strategie globală a OMS „The End TB” și obiectivele sale ambițioase [188]. Viziunea noii strategii este o lume liberă de TB, fără oameni, care suferă de aceasta boală, și fără decedați de TB. Obiectivele pentru 2035 prevăd o scădere a mortalității TB cu 95%, o reducere a ratei de incidență TB cu 90% (<10 cazuri la 100 000 de persoane la nivel global) și zero cheltuieli catastrofale pentru persoanele afectate de TB și familiile lor, pentru depistarea și acoperirea totală cu serviciile de sănătate și de protecție socială, cu scopul de a elimina complet

TB. Prin urmare, sunt puternic așteptate măsurile de reducere a sărăciei generale, pentru a depăși în mod eficient impedimentele și a reduce barierele în accesul la asistență medicală [68,160]. Mai mult decât atât, la fiecare cinci ani au fost introduse unele etape intermediare, pe parcursul perioadei până în 2035; în special, la fiecare 5 ani indicii epidemiologici să se micșoreze cu 5 %, prin urmare, până în 2030 numărul de decese TB ar trebui să fie redus cu 90%, iar rata de incidență TB ar trebui să scadă cu 80%, comparativ cu indicii din 2015 [60,79]. Un obiectiv suplimentar ține de lichidarea cheltuielilor catastrofale suportate de familiile bolnavilor care trebuie să fie realizat până în 2020 [165].

1.1.3. Strategia „The End TB”

Noua strategie se bazează pe trei piloni și patru principii transversale definite după cum urmează: 1) administrarea guvernamentală și responsabilitatea, cu monitorizarea și evaluarea; 2) construirea unei coaliții puternice cu societatea civilă și comunități; 3) protejarea și promovarea drepturilor omului, eticii și echității; 4) adaptarea strategiei și a obiectivelor la nivel de țară, cu o colaborare la nivel mondial (*vezi Anexa 1*) [188].

Primul pilon se concentrează pe aspectele îngrijirii, care sunt specifice pentru TB. Aceasta se referă la îngrijirea integrată, centrată pe pacient și prevenire, și subliniază necesitatea de a identifica în mod clar grupurile cele mai vulnerabile într-o populație, cu scopul de a răspunde în mod prioritar nevoilor lor. Calea activă de depistare a pacienților împreună cu testarea sensibilității MTB față de preparatele antituberculoase și conceptul tratamentului pentru toți, inclusiv cazurile rezistente la copii, sunt printre componentele de bază ale acestui pilon. O atenție deosebită este acordată persoanelor care trăiesc cu HIV (PTHIV), aparținând grupului de risc înalt de îmbolnăvire, necesită intervenții specializate cu administrarea tratamentului combinat, precum și punerea în aplicare a măsurilor preventive adecvate. În cele din urmă, chimioterapia preventivă, care se administrează la persoanele cu risc înalt, este evidențiată ca un instrument al prevenirii bolii în rândul persoanelor cu infecție tuberculoasă latentă.

Al doilea pilon solicită politici curajoase și sisteme de susținere bazate pe un angajament politic puternic, finanțare mai mare, implicarea comunității extinse, cooperare activă cu organizațiile neguvernamentale, societatea civilă și instituțiile publice și private. Acoperirea universală a sistemului de sănătate și protecție socială reprezintă pietrele de temelie ale perioadei post-2015, ordinea de zi mai largă pentru sistemele eficiente de sănătate pentru furnizarea serviciilor necesare oamenilor. Este esențial ca diagnosticul și tratamentul tuberculozei să fie oferite gratuit populației [95]. Acest pilon subliniază, de asemenea, politicile mai largi, în care trebuie să fie loc pentru orice efort.

Al treilea pilon invocă importanța intensificării cercetărilor și inovățiilor pentru obținerea schimbărilor reale în condițiile actuale. Pentru a atinge obiectivele ambițioase ale strategiei „The End TB”, rata de declin a incidenței tuberculozei la nivel mondial trebuie să crească în 2015 la cel puțin 10% [67,68]. Ratele similare de declin au fost atinse în unele țări europene, la mijlocul secolului al XX-lea, după introducerea primelor medicamente anti-TB și îmbunătățirea semnificativă a condițiilor generale de viață. Dezvoltarea metodelor performante de diagnostic mai sigure și mai simple (inclusiv a testelor noi, care se pot efectua la patul bolnavului), elaborarea regimurilor de tratament de scurtă durată pentru TB activă și ITBL și crearea vaccinurilor eficiente sunt primordiale pentru a întrerupe traiectoria epidemiei TB și în continuare pentru a accelera reducerea incidenței tuberculozei până în 2025. Fără noi instrumente eficiente nu va fi posibil declinul incidenței cu 17% pe an, ceea ce este necesar pentru atingerea obiectivelor 2035 [131,186].

1.1.4. Cercetări în tuberculoză: ce este necesar?

Pentru a îmbunătăți diagnosticul TB active și ITBL sunt deosebit de așteptate noile instrumente de diagnosticare, pentru identificarea rapidă a rezistenței medicamentoase, precum și utilizarea lor în populația pediatrică. Începând din 2007, mai multe metode noi de diagnosticare au fost aprobate de OMS și multe altele sunt în curs de cercetare. Studiarea secvențierii totale a genomului pentru identificarea mutațiilor relevante, care ar putea prezice rezistența la medicamente, ar putea fi utilă în combinație cu testele diagnostice de rutină pentru crearea regimurilor terapeutice individuale în cazuri severe de TB MDR și TB XDR [175]. O serie de molecule noi sunt în prezent în stadiile incipiente de cercetare, care va dura, probabil, aproximativ un deceniu până la apariția lor pe piață, cu condiția că eficacitatea și siguranța lor vor fi demonstrate [58,196]. După mulți ani de finanțare limitată a cercetărilor, în 2012-2013 au fost aprobate două medicamente noi pentru TB MDR (Bedaquilina și Delamanida). Aceste două medicamente pot salva vieți, deși ele ar produce, probabil, un impact redus asupra epidemiologiei globale a tuberculozei, deoarece sunt necesare regimuri mai scurte și mai eficiente nu numai pentru TB MDR, ci și pentru TB sensibilă și ITBL [66,77,196]. Vaccinurile, eventual, pot avea cel mai eficient răspuns la TB, dar elaborarea lor este considerabil împiedicată de biologia complexă a micobacteriilor, natura cărora încă rămâne o enigmă parțială [78,142].

La momentul actual, în cel mai avansat stadiu de dezvoltare sunt testele bazate pe tehnologii moleculare. În proces de elaborare, în acest moment, este un sistem de diagnosticare numit „GeneXpertOmni®”. El este destinat pentru testarea la TB și TB rezistentă la Rifampicină în centrele de sănătate, folosind sistemul „Xpert MTB/RIF”. Se preconizează, că acest sistem va fi de mărime mai mică, mai ușor și mai ieftin decât sistemele utilizate în prezent și va fi dotat cu

acumulatoare încorporate, care pot asigura 4 ore de lucru autonom. Acest sistem a fost evaluat recent, în 2016, de către OMS. La etapa de cercetare se află încă un sistem de generația următoare numit „XpertUltra®”. Este destinat pentru înlocuirea sistemului „Xpert MTB/RIF” și poate, în principiu, să înlocuiască funcția „culturii convenționale”, ca un instrument de diagnostic primar al TB.

Într-un stadiu avansat al studiilor clinice se află opt medicamente noi sau preparate antituberculoase reprofile. Pentru prima dată în șase ani, în faza I de testare este medicamentul - candidat antituberculos (TBA-354). În prezent, câteva regimuri terapeutice noi pentru tuberculoza sensibilă și/sau rezistentă se găsesc la etapa a II-a sau a III-a a studiilor; de asemenea, se prevăd încă cel puțin două testări, care au fost programate la sfârșitul anului 2015 sau începutul anului 2016. OMS a emis ghidul provizoriu, pentru orientare, cu privire la utilizarea Bedaquilinei (în 2013) și Delamanidei (în 2014). La sfârșitul anului 2014, 43 de țări au raportat că utilizează Bedaquilina pentru tratamentul pacienților, cu scopul de a spori accesul la tratament TB MDR. În urma evaluării eficacității tratamentului TB MDR de scurtă durată, care a fost recent efectuată pe baza observărilor în Niger și Camerun, s-a constatat că tratamentul de 12 luni este eficient și bine tolerat de către pacienții care nu au fost anterior tratați cu preparate de linia a doua. Cel puțin 16 țări din Africa și Asia au introdus cure de tratament mai scurte în forma cercetărilor operaționale, ca teste experimentale sau studii observaționale; în 2016, OMS a revizuit ghidul recent cu privire la utilizarea tratamentului de scurtă durată. În prezent, la etapa de validare clinică sunt 15 vaccinuri - candidate. Accentul în utilizarea lor s-a schimbat de la copii la adolescenți și adulți. Pentru atingerea obiectivelor stabilite în strategia „The End TB”, sunt necesare metode de diagnostic, medicamente și vaccinuri noi [198].

Vaccinul BCG a fost introdus pentru prima dată în 1921, în prezent este unicul disponibil contra TB și nu este potrivit pentru prevenirea infectării și TB active, prin urmare, cu utilizare limitată în contexte specifice și pentru populațiile-țintă specifice (cum ar fi copiii în primii 2-3 ani de viață pentru împiedicarea diseminării bacililor după expunere TB) [105,179].

În concluzie, putem să remarcăm, că lichidarea epidemiei de TB este una dintre cele mai bune investiții. După cum a fost menționat recent în *The Economist (Development: the economics of optimism; issued on Jan 24, 2015)*, reducerea deceselor de tuberculoză ar permite să se obțină un profit mediu de 43 de dolari SUA pentru fiecare dolar cheltuit. TB și sărăcia se află într-o legătură strânsă și prin reducerea poverii acestei boli se poate obține un mare impact și înțepinde măsuri eficiente și rentabile pentru reducerea sărăciei, mult mai relevante decât alte acțiuni medico-sanitare [189,196]. Deși ținta ODM de a inversa tendința epidemiologiei TB a fost îndeplinită, povara globală rămâne enormă, cu multe provocări care trebuie să fie abordate în mod

corespunzător, lucru, cu siguranță, posibil. Lichidarea globală a TB în următoarele câteva decenii poate deveni, în cele din urmă, o realitate, în pofida drumului lung și greu spre ea [126].

1.2. Republica Moldova – țară cu o povară înaltă a TB MDR

Tuberculoza rămâne a fi o problemă de sănătate publică în Republica Moldova, iar situația epidemiologică nefavorabilă creată în urma acestei boli face ca țara noastră să se confrunte cu o povară înaltă determinată de tuberculoză. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, Republica Moldova este regăsită în lista de 30 de țări ale lumii cu povară înaltă de tuberculoză multidrorezistentă (TB MDR) pentru anii 2016-2020[116].

Perioada anilor 1990-2000 a fost o perioadă de declin economic pentru Republica Moldova ce s-a răsfrânt esențial asupra stării de sănătate a populației țării, în special asupra răspândirii infecției tuberculoase. În anul 1998 numărul de bolnavi cu forme active de tuberculoză a atins cifra de 10190 de cazuri sau cu 3560 de bolnavi mai mulți decât în anul 1990. Astfel, rezervele de medicamente antituberculoase în țară în acea perioadă au fost practic epuizate, iar tratamentul se administra incomplet și neregulat, ceea ce a influențat negativ eficacitatea acestuia, a crescut numărul pacienților cu forme cronice de tuberculoză, precum și a celor cu rezistență la medicamente.

În anul 2000, a fost aprobat Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei, prin care a început implementarea strategiei DOTS. În această perioadă se întreprind măsuri de atragere a finanțării externe și sistemul sănătății din țară, inclusiv instituțiile medicale din sistemul penitenciar, au beneficiat de ajutorul donatorilor străini în sumă de circa 64,0 mln. dolari SUA. Concomitent și alocațiile statului au fost în permanentă creștere.

Astfel, în urma intervențiilor realizate de către Guvern, MS, PNCT și cu suportul finanțatorilor străini s-a ajuns la anumite realizări, cum ar fi:

- sporirea gradului de depistare a bolnavilor de tuberculoză, care în prezent coincide cu estimările Organizației Mondiale a Sănătății;
- implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei pe întreg teritoriul țării, inclusiv în raioanele de est și în sistemul penitenciar;
- îmbunătățirea asigurării cu medicamente antituberculoase pentru formele clasice ale bolii;
- fortificarea serviciului de laborator (procurarea echipamentului de diagnostic microscopic în toate centrele raionale, 3 laboratoare regionale de referință (Bălți, Vorniceni, Tighina) și 1 laborator Național de Referință și Control al Calității la Chișinău);

- atragerea unui volum impunător de surse externe. În perioada anilor 2002-2010 donatorii externi au alocat circa 58 mln. dolari SUA.

Datorită acestor intervenții, pe parcursul ultimilor 3-4 ani se constată o micșorare a incidenței cu o certă stabilizare a situației epidemiologice prin TB. Caracterizând situația epidemiologică a tuberculozei la etapa actuală, constatăm că în anul 2011 în Republica Moldova au fost diagnosticate 4672 de cazuri de tuberculoză, cu o incidență globală (cazuri noi și recidive) de 114,3 cazuri la 100 mii de locuitori.

Astfel, problema infecției TB rămâne a fi prioritară și acută pentru sistemul nostru de sănătate publică. Trezește îngrijorare și faptul că s-a schimbat esențial contingentul bolnavilor de tuberculoză – a sporit numărul bolnavilor cu distrucție a țesutului pulmonar, cu procese extinse, depistate tardiv. După cum am menționat, pe parcursul ultimilor ani a crescut vertiginos numărul de cazuri cu tuberculoză multirezistentă. Dinamica acestui indicator este determinată de mai mulți factori, dintre care rata înaltă a pacienților cu calificativul „pierdut din supraveghere” (circa 25% în ultimii ani) și rata mică de succes al tratamentului acestor bolnavi (57%).

Datele statistice demonstrează, că rata cazurilor noi de TB MDR are o tendință alarmantă de creștere. Dacă în anul 1995 aceasta constituia 0,5%, în 2005 – 13,4%, în anul 2011 indicatorul a constituit 26,1% din numărul total de bolnavi TB.

În perioada 2007-2011 numărul cazurilor noi cu tuberculoză multirezistentă printre pacienții cu TB caz nou s-a dublat (2007 – 174, 2008 – 318, 2009 – 291, 2010 – 353, 2011 – 350). Și mai alarmant este faptul că s-a majorat și numărul pacienților depistați cu tuberculoză rezistentă achiziționată. Această formă de tuberculoză, după părerile experților internaționali, este o provocare a unui management neadecvat al cazului de tuberculoză, un sistem de asistență medicală primară slabă, o colaborare insuficientă dintre diferite sisteme și personaje implicate în controlul acestei infecții și a bolnavului de tuberculoză.

Depistarea tardivă și răspândirea formelor de tuberculoză multirezistente influențează direct menținerea la un nivel înalt a indicatorului mortalității prin TB, astfel, numărul pacienților decedați prin TB în 2009 a fost de 18,0 la 100 mii de locuitori, pe când în anul 1990 acest indicator constituia 4,6 cazuri la 100 mii de locuitori. Comparând decesele de tuberculoză în Republica Moldova, se constată că în ultimii ani majoritatea deceselor sunt datorate impactului tuberculozei rezistente la medicamentele antituberculoase. Astfel, în perioada anilor 2008-2010, printre bolnavii de tuberculoză caz nou au decedat 994 de pacienți, majoritatea din cauza progresării tuberculozei multirezistente. Experiența internațională ne demonstrează că aceasta este o problemă specifică

țărilor cu economie în tranziție, deoarece predomină un număr mare de TB MDR în spitale, fiind un rezultat și al deficiențelor în managementul cazurilor de TB MDR, răspândirea infecției nosocomiale și lipsa experienței. Consecințele devastatoare ale depistării tardive ori ale diagnosticului incorect al TB MDR au fost publicate la finele anilor '80 – începutul anilor '90, când într-un șir de instituții din SUA au fost înregistrate mai multe cazuri de infecții nosocomiale cu TB MDR cu o mortalitate mai mare de 80% (9-16) [151].

Incidența globală prin tuberculoză înregistrează în 11 luni ale anului 2016 o rată de 81‰, cu o reducere de 2% față de aceeași perioadă a anului 2015 (82‰) și de 24% față de perioada respectivă a anului 2011 (106‰). Numărul pacienților notificați pentru prima dată cu tuberculoză în perioada ianuarie-noiembrie constituie 2615 persoane (sau 65‰). Prin urmare, numărul de cazuri noi înregistrate în primele 11 luni ale anului 2016 determină o reducere nesemnificativă cu 1% față de aceeași perioadă a anului precedent și o reducere cu 26% față de perioada respectivă a anului 2011 când s-au înregistrat 3550 de persoane sau 87‰.

Rata cazurilor noi de tuberculoză cu localizare pulmonară constituie 58‰ pentru 11 luni ale anului 2016, cu 1,2% mai puțin decât pentru aceeași perioadă a anului 2015. Ponderea cazurilor noi confirmate bacteriologic (6 luni ale anului 2016) constituie 56% (sau 892 din 1579 de cazuri), iar 88% dintre aceste cazuri au fost depistate prin metoda rapidă de diagnostic GeneXpert. În context, este necesar de a menționa că datorită aplicării metodei rapide de diagnostic GeneXpert s-a reușit includerea imediată în tratament cu medicamente de linia a doua a 180 de pacienți (93%) din cei depistați cu forme rezistente la Rifampicină (194 de pacienți). Recidivele prin tuberculoză numără 652 de cazuri înregistrate în perioada de 11 luni ale anului 2016 și constituie 16‰ sau cu 5% mai puțin decât în perioada similară a anului 2015. La fiecare al 8-lea (12%) caz înregistrat, recidivarea procesului tuberculos a survenit în termen de până la un an de la finalizarea cu succes a tratamentului antituberculos anterior. Din numărul total de recidive înregistrate – 60% sunt confirmate bacteriologic, iar 22% (141 de cazuri) dintre acestea sunt cu tuberculoză rezistentă. Prevalența prin tuberculoză constituie 4334 de pacienți cu tuberculoză activă sau 107‰ și determină o reducere cu 30% față de perioada similară a anului 2011 când în evidență cu tuberculoză activă se aflau 6234 de pacienți sau 150‰.

În perioada ianuarie-noiembrie 2016 a fost stabilit diagnosticul de tuberculoză la 124 de copii (sau 15‰) în comparație cu 137 de cazuri înregistrate în perioada similară a anului 2015 (17‰), cu dezagregare teritorială: 38 vs 42 de copii în municipii; 110 vs 123 în regiunea malului drept al Nistrului și 14 vs 14 pentru regiunea malului stâng al Nistrului. În conformitate cu structura formelor clinice au fost notificați în primele 11 luni ale anului 2016 50 de copii cu forme

pulmonare de tuberculoză, (în 10 luni ale anului 2015 – 55 de copii) și 62 de copii cu forme extrapulmonare (68 de copii în 10 luni ale anului 2015).

În prevalența de la finele lunii noiembrie 2016, tuberculoza multidrorezistentă a constituit 31% (1346 de cazuri), inclusiv 29% pe malul drept și 33% pe malul stâng. Unele teritorii înregistrează o pondere a TB MDR mai mare de 35%: Sângerei – 58,6%; Soroca – 50,6%; mun. Bălți – 46,9%; Basarabeasca – 43,8%; Ialoveni – 42,9%; Hâncești – 39,1%; Camenca – 39,1%; Râbnîța – 38,6%; Tiraspol – 38,1%; Leova – 37,8%; Drochia – 36,5% din cazuri. Din numărul de pacienți aflați în contingentul pacienților cu tuberculoză multidrorezistentă doar 85% urmează tratament cu medicamente de linia a doua, cu scheme constituite în conformitate cu spectrul de rezistență, 8% (sau 106 pacienți) sunt pierduți din supraveghere.

Rata de mortalitate prin tuberculoză, conform datelor statistice a atins 7,9‰ (sau 318 persoane) în comparație cu 9,5‰ sau 384 de persoane decedate în perioada similară a anului precedent. În perioada 11 luni ale anului 2016 în raioanele Râbnîța, Dnestrovsk, Criuleni, Slobozia, Dubăsari/Cocieri, Tiraspol, Șoldănești, Grigoriopol, mun. Bălți, Florești, Soroca, Basarabeasca, Orhei au fost înregistrate mai multe decese cauzate de progresarea tuberculozei în comparație cu perioada similară a anului precedent. Din numărul de pacienți decedați prin progresarea procesului tuberculos, fiecare al cincilea (20%) a prezentat coinfecție HIV/TB total din decesele survenite prin progresarea tuberculozei în perioada 11 luni ale anului 2016, circa 1/5 (20%) au fost cu, iar 24% din cazuri au suportat tuberculoză multidrorezistentă.

Datele preliminare înregistrate privind rezultatele tratamentului printre cei 683 de pacienți cu tuberculoză multidrorezistentă care au inițiat tratamentul cu doi ani în urmă (9 luni ale anului 2014) demonstrează, că rata de succes constituie 50% (341 de persoane); „pierduți din supraveghere” – 19% (135 de persoane); deces – 14% (97 de persoane); eșec – 14% (104 persoane). Rezultatele de tratament printre pacienții care au finalizat tratamentul către luna octombrie 2016, atât pentru tuberculoza sensibilă, cât și pentru cea multidrorezistentă, înregistrează rate mai mici privind succesul de tratament în municipii (72% vs 49%) și în regiunea de Est (67% vs 48%), respectiv. Cele mai înalte cifre privind rata „pierduților din supraveghere” printre pacienții cu tuberculoză multidrorezistentă s-au înregistrat în Leova (66%), Șoldănești și Taraclia (50%), Căușeni (38%) și mun. Chișinău – 33% [116].

Republica Moldova se numără printre 18 țări ale Regiunii Europene cu o povară înaltă de tuberculoză și printre 27 de țări cu o răspândire mai înaltă a TB multidrorezistente (TB MDR). Deși există cei mai recentți indici despre micșorarea numărului deceselor TB și a pacienților

pierduți din supraveghere în Republica Moldova, încă aproape 1/3 dintre pacienții cazuri noi și 2/3 din cazurile de retratament au TB MDR. Există o discrepanță semnificativă a indicatorilor de TB în întreaga țară, în special în regiunea transnistreană și în instituțiile penitenciare. În 2013, OMS a efectuat o analiză cuprinzătoare a programului de TB, unde a subliniat progresele înregistrate, precum și o serie de provocări-cheie, cum ar fi: accesul întârziat la diagnostic, controlul infecției deficient și utilizarea excesivă a spitalelor pentru îngrijirea TB; stimulente inegale pentru pacienți și / sau furnizorii de servicii medicale.

Fondul Global plasează Republica Moldova pe locul doi printre 110 țări după nivelul de fonduri furnizate pe cap de locuitor, pentru combaterea HIV/SIDA, tuberculozei și malariei. În prezent, apar tot mai multe dovezi despre angajamentul guvernamental, pentru a îmbunătăți controlul tuberculozei în Republica Moldova printr-o creștere cu 50% a finanțării interne alocate pentru programul național TB, prevăzută pentru perioada 2015-2017.

În 2013, fondurile interne au constituit aproape 2/3 din costul Programului Național de TB, fonduri internaționale încă 12%, și aproape un sfert de necesități a rămas neacoperit cu mijloace financiare. Începând din 2013 practic toate metodele de examinare convenționale, preparatele antituberculoase de prima linie și un număr tot mai mare de pacienți înrolați în tratament cu medicamente de linia a doua, au fost finanțate de Guvern (cu excepția regiunii Transnistrene, închisorilor și procurarea dozelor pediatrie, care sunt acoperite din mijloacele Fondului Global sau din grantul Fondului Global pentru medicamente).

În urma analizei Programului Național TB, în 2013 OMS a elaborat un plan strategic de acțiuni pentru depistarea cazurilor TB și tratamentul ambulatoriu (actualizat în 2014), care a fost menit să soluționeze cele mai frecvente probleme legate de înrolarea în tratament, controlul slab al infecției TB, sporirea aderenței la tratament și terapia strict supravegheată. Acest plan a devenit obiectivul general al unei reuniuni de dialog politic organizat la sfârșitul lunii mai 2014, în Chișinău, și a vizat înlăturarea barierelor din sistemul de ocrotire a sănătății pentru rezultate mai bune în controlul TB. Mai mult decât atât, țara a început implementarea pe larg a tehnicii de diagnosticare rapidă, inclusiv testul Xpert MTB/RIF, și au fost concepute o serie de proiecte-pilot cu sprijinul bolnavilor de TB bazat pe comunitate și implicarea societății civile în combaterea tuberculozei.

Republica Moldova este eligibilă pentru continuarea finanțării suplimentare în cadrul noului model de finanțare a Fondului Global și care a devenit furnizorul de sprijin pentru elaborarea unui nou Program Național de TB pentru 2016-2020. Aceasta a inclus recomandările elaborate la o întâlnire regională pentru dezvoltarea planurilor strategice naționale în Divonne-les-Bains, Franța,

în februarie 2014 și la reuniunea Mecanismului Asistenței Tehnice pentru combaterea TB (Tuberculosis Technical Assistance Mechanism - TBTEAM) din Copenhaga, Danemarca, în iunie 2014. Împreună cu alte părți cointeresate, OMS participă la dialogul dintre țări și elaborează nota conceptuală pe care țara intenționează să o depună la Fondul Global pentru obținerea unui grant pentru combaterea TB. OMS este pregătită să ofere suport tehnic suplimentar țării în timpul dialogului la toate nivelurile și va contribui la dezvoltarea noului Program Național de TB, inclusiv prin consolidarea sistemului de sănătate [73].

Tuberculoza multirezistentă (TB MDR) și extensiv rezistentă (TB XDR) prezintă o provocare majoră în ceea ce privește controlul tuberculozei în R. Moldova în special, acolo unde se raportează cea mai mare prevalență cu cazuri de TB M/XDR printre cazurile noi și retratamente. 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 a constituit peste 40% din cazurile noi și 70% din cazurile de retratamente [41,42,44,46,47,48,50,76,109,178].

1. Morbiditatea prin tuberculoză în Republica Moldova înregistrează către finele anului 2016: o reducere a incidenței globale cu 2%; a cazurilor noi – cu 1%; a mortalității – cu 17% față de aceeași perioadă a anului precedent.
2. În sistemul penitenciar (malul drept) se determină o creștere a incidenței cu 8%, iar incidența prin tuberculoză la copii s-a redus cu 9,4%.
3. O treime (29%) dintre pacienții cu tuberculoză activă aflați în evidență sunt cu multidrorezistență (335 pentru regiunea de Est).
4. Rata de succes printre toate cazurile cu tuberculoză sensibilă a înregistrat 77%, iar printre cele cu multidrorezistență – 50%. Succesul tratamentului depinde nu numai de factorii clinici sau economici, dar și de problemele legate de prestatorii de servicii, cum ar fi managementul pacienților, calitatea și continuitatea monitorizării, cunoștințele pacienților despre tuberculoză și tratament.
5. Grupurile cu risc sporit pentru tuberculoză sunt examinate insuficient, ceea ce poate determina omiterea unor cazuri la depistare și/sau depistarea întârziată/tardivă.
6. În cadrul vizitelor de monitorizare și evaluare se atenționează asupra corectitudinii raportării datelor epidemiologice, respectării monitorizării pe parcursul tratamentului și evaluării la finele acestuia în conformitate cu prevederile Protoalelor clinice naționale pentru tuberculoză; corectitudinii întocmirii grupelor cu risc sporit pentru tuberculoză și investigarea acestor persoane. În baza celor concluzionate în urma vizitelor de monitorizare și evaluare sunt

remise note informative ce conțin situația de moment, dar și recomandări pentru fiecare nivel implicat în activitățile de control al tuberculozei.

1.3. Diagnosticul de laborator al TB MDR

Pentru inițierea tratamentului precoce și prevenirea transmiterii infecției, implementarea metodelor rapide de diagnostic al tuberculozei rezistente la medicamente este de o importanță primordială. Metodele convenționale necesită săptămâni întregi pentru obținerea rezultatelor cu consecințe grave pentru pacient: diagnostic întârziat, agravarea stării pacientului, tratament inadecvat, care pot genera rezistențe suplimentare la medicamente și transmisia continuă a infecției în societate. Un control efectiv al tuberculozei rezistente la medicamente necesită implementarea la scară națională a metodelor pe medii de cultură cu testarea sensibilității la medicamentele specifice, precum și folosirea simultană a testelor molecular rapide. Testele molecular genetice, existente la etapa actuală în vânzare, sunt relativ scumpe și necesită resurse și abilități în efectuarea și interpretarea rezultatelor [43].

Diagnosticul rapid și precis al TB, inclusiv a cazurilor cu frotiu negativ și a celor rezistente la medicamente, este crucial pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului acestor pacienți (vindecarea rapidă și mortalitatea redusă, rezistența suplimentară la medicamente, eșec terapeutic și recidivă), dar și pentru reducerea transmiterii tuberculozei. Microscopia frotiului, care presupune analiza directă a frotiului de spută cu colorația Ziehl-Neelsen a bacililor alcoolo-acido-rezistenți (*M. tuberculosis*), este cel mai utilizat test pentru depistarea TB în teritorii cu resurse limitate. Avantajele microscopiei frotiului sunt simplitatea acesteia, costurile reduse, rapiditatea și exactitatea în regiunile cu o povară mare a TB. Pe lângă aceasta, microscopia frotiului identifică pacienții cu TB infecțioasă. Microscopia frotiului poate fi efectuată în laboratoarele teritoriale. Dezavantajele microscopiei frotiului sunt necesitatea unei pregătiri speciale și sensibilitatea relativ redusă a acesteia (50%-60%) în mediu pentru frotiu direct [42]. Deși sensibilitatea microscopiei fluorescente este mai mare cu aproximativ 10% [49], un număr mare de cazuri de TB rămân nediate diagnosticate. TB cu frotiu negativ este disproporțional mai mare la copii, la pacienții HIV-positivi decât la cei HIV-negativi, reprezentând doar de la 24% la 61% dintre toate cazurile pulmonare la persoanele care trăiesc cu HIV [153,162]. Microscopia nu poate distinge TB susceptibilă de TB rezistentă la medicamente.

1.3.1. Metodele fenotipice

Izolarea *Mycobacterium tuberculosis* pe medii de cultură cu testarea sensibilității la medicamentele specifice este, în general, considerată cel mai bun standard de referință disponibil în diagnosticul TB și constituie primul pas în depistarea rezistenței la medicamente. Cu toate

acestea, cultura este o procedură lentă și relativ complicată. Rezultatele pentru cultura solidă apar, de obicei, după patru-opt săptămâni, iar cele pentru cultura lichidă, deși apar mai devreme, necesită câteva zile și sunt mai frecvent supuse contaminării. Totodată, cultura necesită laboratoare specializate și personal de înaltă calificare. Metodele fenotipice dezvoltate recent includ culturi automatizate lichide și teste de sensibilitate – MGIT (Mycobacterium Grown Index Tube), culturi pe strat subțire de agar, MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility), și analiza pe bază de fagi. Avantajele metodelor pe medii lichide de cultură (MGIT, MODS) sunt: sensibilitatea mai mare și scurtarea timpului de obținere a rezultatelor față de metoda clasică pe medii solide de cultură. Totodată, ambele metode permit testarea sensibilității *M. tuberculosis* la preparatele utilizate la etapa actuală în tratamentul tuberculozei [46-48].

Microscopia specimenului clinic în colorație Ziehl-Neelsen este cea mai rapidă și mai ieftină metodă de identificare a micobacteriilor. Principalul dezavantaj al acestei metode este acela că reprezintă metodă cu sensibilitate redusă, pragul pozitivității fiind de 5.000-10.000 bacili/ml de prelevat clinic. Colorarea fluorescentă a lamelor (ex.: cu auramină-rodamină) este superioară colorației Ziehl-Neelsen, conducând la scăderea timpului de examinare a unei lame. Însă nici ea nu poate face diferență între bacilii viabili și cei neviabili din respectivul specimen clinic și nici nu poate face diferență între diversele specii de micobacterii. De aceea este obligatoriu ca examinarea microscopică a unui specimen clinic să fie urmată de metoda culturală [45,56].

Cultura este o metodă net superioară microscopiei în depistarea *M. tuberculosis*. Ea poate fi efectuată pe medii solide (Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10 sau 7H11) sau pe medii lichide (Youmans, Dubos, Middlebrook 7H9). Pe mediile solide se poate observa foarte bine morfologia coloniilor de *M. tuberculosis*. Coloniile dintr-o primă cultură de *M. tuberculosis* obținute pe mediul Lowenstein-Jensen au o textură caracteristică. Ele apar rugoase, conopidiforme, de culoare alb-crem. La examinarea microscopică a unui frotiu dintr-o astfel de colonie se observă numărul foarte mare de corzi formate de celulele bacteriene, ceea ce face posibilă diferențierea lor de alte specii micobacteriene. Conversia morfologică a coloniilor de *M. tuberculosis* la colonii netede pare a fi un semn de creștere a patogenității determinată de modificările în compoziția peretelui celular.

Rata de creștere pentru micobacterii este definită ca fiind timpul necesar pentru apariția unor colonii vizibile cu ochiul liber pe un mediu solid. Micobacteriile ce cresc în mai puțin de 7 zile sunt denumite cu creștere rapidă, în timp ce apariția coloniilor de Micobacterii care aparțin MTC sunt cu creștere lentă. Temperatura lor optimă de creștere este de 35-37°C și sunt noncromogene (au o culoare alb-crem ce nu se schimbă după expunerea la lumină). *M. tuberculosis* crește extrem de încet în laborator, necesitând 3-8 săptămâni de creștere pe mediile solide și cel puțin 2 săptămâni

pe mediile lichide. Această creștere lentă determină o mare întârziere în diagnosticul TB. Pe de altă parte, s-a observat că la aproximativ 30% dintre pacienții cu TB aceasta nu poate fi confirmată prin cultura pe mediu solid. Pe mediile lichide selective detecția creșterii *M. tuberculosis* se poate face în 1-2 săptămâni, în funcție de numărul bacililor tuberculoși din specimenul clinic. Există mai multe tipuri de aparate automate pentru cultura micobacteriilor pe medii lichide selective: BACTEC TB 460, BACTEC MGIT 960, BacT/Alert3D, Versa TREK. BACTEC TB 460 utilizează mediul Middlebrook 7H9 în care acidul palmitic este marcat radioactiv cu ^{14}C . Dacă există micobacterii viabile în prelevatul clinic introdus în flaconul de cultură, acestea vor metaboliza acidul palmitic radioactiv, eliberând CO_2 radioactiv. Rata de producere a CO_2 radioactiv este direct proporțională cu rata de multiplicare a micobacteriilor. BACTEC MGIT 960 (Mycobacteria Growth Indicator Tube) este un sistem automat ce utilizează un mediu Middlebrook 7H9 modificat cu indicator de creștere fluorescent (film siliconat cu sare de ruteniu). Multiplicarea micobacteriilor poate fi citită prin vizualizarea precipitatelor ce apar în partea inferioară a tubului sau prin utilizarea unui emițător portabil de lumină UV. BacT/Alert3D utilizează mediul Middlebrook 7H9 în tuburi ce au în partea lor inferioară un detector colorimetric ce-și schimbă culoarea de la verde închis la galben pe măsura acumulării de CO_2 produs de creșterea micobacteriilor. Cu ajutorul unui dispozitiv reflectometric este semnalată optic și acustic pozitivarea culturii. Versa TREK este un sistem automat ce utilizează flacoane speciale care conțin un burete cu structură alveolară. Mediul de cultură este Middlebrook 7H9 îmbogățit cu substanțe antibacteriene. Detecția creșterii micobacteriilor se face prin monitorizarea consumului de O_2 și măsurarea presiunii din flacon cu ajutorul unui manometru. Flacoanele în care se constată scăderea presiunii de O_2 sunt raportate pozitive și semnalate vizual și acustic de către aparat. Aceste tipuri de aparate ce utilizează mediul lichid pentru detecția creșterii *M. tuberculosis* sunt în uz în diverse laboratoare de micobacteriologie din lume [138].

Testele biochimice au fost multă vreme principala modalitate de diferențiere a micobacteriilor, însă ele necesită o perioadă lungă de timp pentru efectuare. Testele uzuale de diferențiere în cadrul MTC sunt: testul reducerii nitratului, testul acumulării niacinei, creșterea în prezența tiofen-2-hidrazidei carboxilice (TCH), testul catalazei la temperatura camerei, testul arilsulfatazei, testul ureazei, testul cu pirazinamidaza, toleranța la clorură de sodiu, testul reducerii teluritului, testul hidrolizei Tween 80. Diferite laboratoare folosesc diverse teste de identificare biochimică. De exemplu, rezistența la TCH este o caracteristică a *M. africanum*, dar concentrația critică folosită pentru acest test variază între 1 și $5\mu\text{g/ml}$ și această lipsă a standardizării testelor creează ambiguitate în interpretarea rezultatelor. Clasic, în laboratoare se utilizează teste biochimice, doar dacă *M. tuberculosis* este considerat a fi rezistent la TCH. Se admite că pentru diferențierea

bacililor din MTC de micobacteriile netuberculoase (MNT) este necesară efectuarea a minimum 4 teste biochimice [108]. Actualmente s-au dezvoltat și teste rapide de identificare a micobacteriilor, cum ar fi: BBL Taxo TB Niacin – test pe strip pentru detectarea producției de niacină; BBL Taxo Nitrite Test Strip – test pe strip pentru reducerea nitratului. S-au dezvoltat și teste imunocromatografice ce pot detecta tulpinile de micobacterii aparținând MTC în mai puțin de 15 minute. Un astfel de test pune în evidență antigenul specific pentru *M. tuberculosis* (Ag MPT 64). Testul se efectuează în primele 24-48 de ore după pozitivarea culturii pe mediu solid sau lichid, pentru a putea evita falsele reacții negative. Sensibilitatea testului este de 98,6%, iar specificitatea de 97,7% [35]. Programul Național de Control al Tuberculozei din România recomandă utilizarea de rutină a acestui test pentru toate culturile de micobacterii obținute în laboratoarele de micobacteriologie de nivel 2 și 3 [104].

1.3.2. Metodele genotipice

După mai multe decenii de neglijare și progrese mici, în ultimii 10-15 ani au fost obținute realizări mari în dezvoltarea și implementarea unor tehnologii și metode rapide de diagnostic al tuberculozei. Cercetările în acest domeniu s-au extins foarte rapid, fiind aprobate de OMS mai multe metodologii și strategii noi pentru aplicare la nivel mondial [17]. Totuși, mai există lacune majore în domeniul dat, în principal la compartimentul validare, acuratețe a datelor, sensibilitate și specificitate. Cercetările în domeniul diagnosticului TB în viitorul apropiat trebuie să se orienteze spre reducerea timpului de obținere a rezultatelor și spre sporirea calității rezultatelor de laborator, dar și a semnificației clinice a lor. De asemenea, este important să fie identificate și modalitățile, posibilitățile și obstacolele apărute în calea implementării acestor tehnologii și metode rapide de diagnostic al tuberculozei la nivel național în țările slab dezvoltate și cu venit mediu [32,34,114].

Testele de amplificare a acizilor nucleici (AAN) sunt sisteme moleculare care pot depista cantități mici de material genetic (ADN sau ARN) de la microorganisme, precum *M. tuberculosis*. Sunt disponibile o varietate de metode de amplificare, cea mai cunoscută fiind reacția de polimerizare în lanț (PCR). Testele de amplificare a acizilor nucleici sunt disponibile în comerț sub formă de truse și teste interne (bazat pe un protocol într-un laborator pentru evaluarea necomercială), fiind frecvent utilizate în țări cu venit mare pentru depistarea TB. PCR naționale sunt pe larg răspândite în țările în curs de dezvoltare pentru că sunt mai ieftine decât trusele din comerț. Cu toate acestea, se știe că PCR naționale oferă rezultate inconsecvente [109]. Utilizarea AAN a fost recomandată recent în calitate de practică standard în Statele Unite (CDC 2009). Principalul avantaj al AAN este că oferă rezultate cu câteva săptămâni mai devreme decât cultura [117]. Dezavantajele sunt că aceste teste sunt deseori prea scumpe și complexe pentru utilizarea

de rutină de către programele TB în teritoriile cu resurse limitate. În plus, deși specificitatea AAN este înaltă, unele teste au demonstrat sensibilitate variabilă scăzută, în special la pacienții cu frotiul sputei negativ [130,144,163]. Metodele moleculare Line Probe Assay (LPA) pentru TS sunt: metoda INNO-LiPARIF.TB (Innogenetica, Ghent, Belgia), GenoType[®]MTBDRplus (Hain Life Science GmbH, Nehrn, Germania) și altele. Metoda INNO-LiPARIF.TB vizează mutațiile obișnuite în gena *rpoB* asociate rezistenței la Rifampicină, în timp ce metoda GenoType[®]MTBDRplus, pe lângă mutația în gena *rpoB*, de asemenea, vizează mutații obișnuite în genele *katG* și *inhA* asociate cu rezistența la Isoniazidă [183]. Avantajele metodei Line Probe Assay constau în faptul că acestea pot oferi rezultatele pentru depistarea TB și rezistenței la medicamente într-o zi sau două. De asemenea, aceasta prezintă sensibilitate crescută (mai mare de 97%) și specificitate înaltă (mai mare de 99%) doar în cazul depistării rezistenței la Rifampicină sau în combinație cu Isoniazida (sensibilitate mai mare de 90%; specificitate mai mare de 99%) pe izolatele TB și probele de spută cu frotiu pozitiv[44]. Dezavantajele metodei Line Probe Assay: acestea sunt costisitoare și trebuie utilizate în laboratoare de referință [52]. Aceste teste au fost aprobate de către OMS[178].

Dezvoltarea testelor de amplificare a acizilor nucleici (AAN) au făcut posibilă punerea în evidență a ADN-ului sau ARN-ului micobacterian direct din prelevatele clinice și din tulpina bacteriană. Rezistența *M. tuberculosis* la medicamente, în primul rând, se datorează mutațiilor genomice într-un singur nucleotid (Single Nucleotide Mutations - SNMs), care se acumulează în timp, în gene specifice [169]. Pentru unele antibiotice, asocierea dintre mecanismele de rezistență și genele responsabile este foarte bine cunoscută, în timp ce pentru altele încă mai avem cunoștințe incomplete. Detectarea moleculară a SNMs asociată cu rezistența la medicamente este cel mai rapid mod de a elabora o schemă de tratament individualizată și are, de asemenea, potențialul de a deveni o tehnologie de bază în atestarea rezistenței medicamentoase. Printre metodele moleculare dezvoltate recent, reacția de polimerizare în lanț în timp real și sistemul de hibridizare pe bandă (Line Probe Assay - LPA) au fost comercializate și utilizate pe scară largă în laboratoarele clinice [50,51].

Pentru a aborda în mod eficient pericolele tuberculozei rezistente la medicamente, sunt necesare inițiative globale, pentru a extinde capacitățile culturii și testelor de sensibilitate la medicamente. Sunt necesare eforturi în paralel, pentru a extinde utilizarea tehnologiilor noi și emergente, pentru diagnosticarea rapidă a rezistenței la medicamente.

Diagnosticul rapid și precis, la preț accesibil al TB este esențial pentru un management eficient al pacientului și pentru controlul TB la nivel mondial. Metode eficiente de screening clinic,

proceduri optimizate de colectare a eșantioanelor continuă să fie primii pași în procesul de diagnostic. Microscopia sputei, în pofida tuturor optimizărilor efectuate pe parcursul a mai mult de 100 de ani, rămâne cea mai utilizată metodă pe scară largă, chiar dacă sensibilitatea sa este joasă. Metoda pe medii lichide de cultură este cu mult mai sensibilă, dar are accesibilitatea redusă în țările slab dezvoltate cu prevalență înaltă TB.

Tehnologiile noi, moleculare, cum ar fi GenoTypeMTBDRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germania) sau Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, SUA), care au o sensibilitate destul de bună, sunt metode rapide și oferă rezultate promițătoare despre rezistența MTB la medicamente. Implementarea acestor metode este în creștere pe plan global, dat fiind faptul că ambele au fost aprobate de Organizația Mondială a Sănătății [38-41]. La nivel mondial, în anul 2014, cea mai importantă schimbare în diagnosticul tuberculozei a continuat să fie implementarea Xpert MTB/RIF. Potrivit OMS, la 30 septembrie 2014, 3553 de instrumente Xpert MTB/RIF (care cuprinde m.m. de 17 000 de module) și 8,8 milioane de Xpert MTB/RIF cartușe au fost procurate de către sectorul public, în 110 din 145 de țări eligibile la prețuri preferențiale [32,153]. Tehnologia Xpert MTB/RIF este semnificativ mai sensibilă decât microscopia frotiului din spută și poate, de asemenea, detecta rezistența la Rifampicină cu mare precizie [117]. Raportul UNITAID (Tuberculosis: diagnostic technology and market landscape. 3rd ed. Geneva: WHO, 2014) descrie tehnologiile care au fost aprobate de OMS și, de asemenea, șirul de instrumente noi care sunt pe piață sau care ar putea intra pe piață în anii următori [44,130]. După datele UNITAID și FIND, peisajul arată promițător, cu un șir considerabil de noi instrumente și mai bine de 50 de companii implicate în mod activ în dezvoltarea de produse noi pentru diagnosticul TB. Pe termen scurt, tendința cea mai impresionantă este extinderea gamei de tehnologii moleculare care ar putea înlocui microscopia frotiului din spută [162,183]. Noile produse moleculare existente pe piață (sau în elaborare) vor concura cu tehnologia Xpert, iar unele pot fi dislocate în centre periferice de microscopie, unde este testată cea mai mare parte a pacienților. Implementarea acestor tehnologii la nivel periferic este promițătoare, dar unele probleme tehnice și de infrastructură, care se atestă actualmente în țările cu prevalență înaltă TB, pot fi o provocare [38,39,51,52]. În plus, pe lângă depistarea rapidă, dispozitivele moleculare noi vor avea capacitatea de a identifica mutații care conferă rezistență la medicamente. Aceste priorități vor contribui la o mai bună asigurare cu teste la sensibilitate a pacienților TB la momentul depistării [39,40].

Până în 2015, 69% dintre țări au recomandat utilizarea „Xpert MTB/RIF” ca un test pentru diagnosticul primar al persoanelor cu riscul de dezvoltare a TB rezistente, iar 60% dintre țări au recomandat să-l folosească ca un test de diagnostic pentru persoanele care trăiesc cu HIV (37).

Utilizarea testelor moleculare rapide pentru detectarea rezistenței la medicamente, cum ar fi Xpert MTB/RIF (Cepheid), este esențială pentru inițierea cât mai precoce a unui tratament adecvat al pacienților de tuberculoză și pentru a limita răspândirea în continuare a TB multidrogrezistente [7, 9, 10]. OMS a stabilit recomandări condiționale pentru utilizarea Xpert MTB/RIF la adulți, copii și persoanele cu HIV, care sunt suspecți pentru TB (nu în special TB MDR), sau pentru testarea specimenelor extrapulmonare, care vizează diagnosticul de TB extrapulmonară [81,82, 122-125].

Conform datelor aprobate s-a stabilit, că din 3 probe de spută pentru fiecare pacient examinat prin testul Xpert MTB/RIF sensibilitatea între probele cu cultură pozitivă în medie constituie 97,3%, iar în rândul pacienților cu frotiu pozitiv – 99,5%. Specificitatea testului Xpert MTB/RIF comparativ cu pacienții nontuberculoși a fost de 97,9% [16,152,154]. În același studiu la pacienții cu 3 probe colectate sensibilitatea pentru rezistența la RIF (mutația genei *rpoB*), detectată între pacienții fenotipic rezistenți la RIF (prin cultură), a fost identificată de 96,1% și specificitatea la pacienții fenotipic sensibili la RIF a fost de 98%. Rata de eroare variază între 3 și 4%. Sensibilitatea testului ușor scade dacă a fost colectată numai o singură probă de spută. Cu toate acestea rezultatul negativ nu exclude tuberculoza activă, ce duce la necesitatea utilizării altor metode diagnostice importante la pacienții cu suspexie la TB. Acest test nu poate fi utilizat pentru evaluarea rezultatelor tratamentului (succes sau eșec), deoarece ADN-ul MTB persistă timp îndelungat în urma terapiei antituberculoase [11,62,63].

Untr-un reviu recent al lui Cochrane [148] a fost efectuată o meta-analiză pentru determinarea acurateței testului Xpert MTB/RIF, care este utilizat pentru detectarea TB și a rezistenței la Rifampicină la adulți. Sensibilitatea combinată (15 studii, 7517 de participanți) a testului Xpert MTB/RIF dintr-o singură probă de spută a constituit 88% și specificitatea – 98%. Sensibilitatea la pacienții cu frotiul pozitiv a fost de 98%, iar la cei cu frotiul negativ – de 68%. Dintre persoanele care trăiesc cu HIV, sensibilitatea cumulată a fost de 80%, iar la cei fără infecție HIV – de 89%. Într-o evaluare mare și multicentrică, creșterea progresivă a sensibilității în rândul pacienților cu frotiuri negative, atunci când testul Xpert MTB/RIF a fost efectuat din al doilea și al treilea specimen de spută, a fost de 12,6% și 5,1%, respectiv [6,101]. În timp ce mai multe studii au fost efectuate în țările cu venituri mici și medii, un dezavantaj al acestor studii este ca testul Xpert MTB/RIF a fost realizat în laboratoarele de referință mai frecvent decât în laboratoare periferice sau în alte facilități medicale [152, 159, 170].

Sensibilitatea estimată a rezistenței la Rifampicină identificată prin testul Xpert MTB/RIF (11 studii, 2340 de participanți) a fost de 94% și specificitatea – de 98% [135]. Este relevant de a nota faptul că algoritmul utilizat pentru a determina rezistența la Rifampicină a fost modificat în timpul unui studiu [148] și că modificarea testului evaluat, prin urmare, diferă între studiile în

această meta-analiză. Această modificare a fost făcută pentru a spori specificitatea rezistenței la Rifampicină, după identificarea fals-rezistenței la Rifampicină. Ulterior, testul a fost modificat suplimentar (versiunea G4, lansat în decembrie 2011), cu scopul de a îmbunătăți în continuare specificitatea și pentru a reduce ratele de eroare a testului [74,87]. Sunt disponibile date limitate, publicate cu privire la acuratețea testului G4 pentru detectarea rezistenței la Rifampicină, cu toate acestea, date de rutină a testului Xpert MTB/RIF din Cape Town sugerează o valoare ridicată predictivă pozitivă [99,4%]. Cazurile de rezistență la Rifampicină identificate prin metoda Xpert MTB/RIF au fost confirmate prin testele Hain [140,174,176].

Câteva studii au examinat acuratețea testului Xpert MTB/RIF pentru detectarea tuberculozei la copii [89,90,92]. Sensibilitatea a fost apreciată mai joasă decât pentru TB la adulți, reflectând probabil natura paucibacilară a bolii în copilărie și dificultăți în obținerea unor specimene adecvate pentru testare. Sensibilitatea testului Xpert MTB/RIF dintr-o singură probă de spută indusă pentru detectarea TB a variat de la 59 – la 90%. Sensibilitatea lavajului gastric a fost de 69% [12,19] și pentru aspiratele nazofaringiene – de 48% [192]. Specificitatea pentru toate tipurile de specimene a fost similară cu cea pentru TB pentru adulți. Datorită sensibilității moderate prezentate mai sus, testul Xpert MTB/RIF dintr-o singură probă de spută nu poate fi folosit ca un test de monitorizare a TB, în special la persoanele care trăiesc cu HIV [11,16,61]. Algoritmul de diagnostic pentru evaluarea ulterioară a TB suspecților cu rezultatul testului Xpert MTB/RIF negativ nu a fost bine evaluat și practic este limitat în mare măsură de costul lui majorat. Recomandările recente ale OMS pentru persoanele suspectate la TB infectate cu HIV cu un test negativ Xpert MTB/RIF [191] includ evaluarea clinică pentru TB extrapulmonare sau alte boli, radiografie toracică și tratamentul cu antibiotice. În cazul când nu apare niciun răspuns sau răspuns parțial la terapia cu antibiotice, se recomandă repetarea testului Xpert MTB/RIF. Pentru pacienții grav bolnavi se recomandă repetarea testului imediat. Totuși, nu există dovezi clare, de bază pentru aceste recomandări. Prin contrast, în Africa de Sud, unde testarea Xpert MTB/RIF, în mare măsură, a înlocuit microscopia convențională, ca testul de prima linie, algoritmul național recomandă efectuarea examenului bacteriologic pentru toți suspecții de TB infectați cu HIV cu rezultatele testului Xpert MTB/RIF negativ [22,69]. Aceasta este o strategie costisitoare și există unele dovezi că testul Xpert MTB/RIF dintr-o a doua probă de spută poate fi mai informativ la acești pacienți [132].

Cercetări suplimentare sunt necesare pentru a identifica cele mai rentabile strategii de testare, care, probabil, vor varia în funcție de prevalența tuberculozei și a ratelor de infectare cu HIV și TB MDR. În contrast, printre suspecții de TB cu risc sporit, de exemplu, pacienții care se

confruntă cu eșec terapeutic, valoarea predictivă pozitivă a unui rezultat Xpert MTB/RIF rezistent la Rifampicină este mult mai mare [93].

Elaborarea unui algoritm rațional de management pentru pacienții identificați cu TB RR prin testarea Xpert MTB/RIF reprezintă o provocare deosebită. În pofida estimării valorilor predictive, pozitive, relativ modeste la depistarea RR prin metoda Xpert MTB/RIF în Africa de Sud (specificitate – 98% și prevalența RR – 6%), Ministerul Sănătății a luat decizia de a iniția tratamentul pacientului cu TB MDR în timp ce se așteaptă rezultatul testului de confirmare prin metoda culturală. Inițierea regimului de tratament precoce va contribui la reducerea riscului de transmitere a infecției și va spori rata succesului terapeutic[134].

În timp ce metoda Xpert MTB/RIF reprezintă un progres major comparativ cu microscopia convențională, costul este un obstacol considerabil în calea implementării metodei pe scară largă. Există doar un număr mic de studii, care au confirmat avantajul diagnosticului precoce și durata tratamentului redusă [14,70,57,88]. Micșorarea ratei mortalității, scăderea costurilor asociate cu spitalizarea și, poate cel mai important, reducerea transmiterii tuberculozei (în special TB MDR) sunt factorii potențial eficienți, care trebuie abordați în studiile atent proiectate. În timp ce dovezile directe lipsesc, mai mulți cercetători au modelat impactul potențial al testului Xpert MTB/RIF asupra epidemiei tuberculozei [101].

Xpert MTB/RIF este un test rapid, automatizat, care poate detecta atât TB, cât și rezistența la Rifampicină, în termen de două ore, cu implicarea minimă a personalului medical, dar este mult mai costisitor decât microscopia convențională [23,53]. Sensibilitatea înaltă la pacienții cu frotiuri pozitive și sensibilitatea modestă la cei cu frotiuri negative, împreună cu specificitatea înaltă, indică că Xpert MTB/RIF poate fi utilizat ca un test de diagnostic inițial pentru detectarea TB și a rezistenței la Rifampicină la persoanele cu suspjecție la TB, TB MDR sau TB asociată cu HIV [12,113]. De asemenea, testul Xpert MTB/RIF poate fi valoros ca o testare adăugătoare la pacienții suspecțați la TB cu rezultatul negativ al microscopiei sputei la BAAR. Sensibilitatea și specificitatea înaltă a metodei Xpert MTB/RIF la detectarea rezistenței la Rifampicină denotă că această metodă poate fi folosită ca un test de diagnostic inițial pentru identificarea rezistenței la Rifampicină. Un rezultat pozitiv al testului cu rezistență la Rifampicină trebuie să fie interpretat cu atenție și să fie luat în considerare riscul dezvoltării TB MDR la un anumit pacient și prevalența TB MDR într-o anumită regiune [64,169].

1.4. Analiza comparativă a metodelor convenționale și moleculare

Diagnosticul întârziat al rezistenței *M. tuberculosis* la Isoniazidă poate conduce la dezvoltarea accelerată a rezistenței la alte medicamente, care au fost anterior eficiente, în special

la Rifampicină. Metodele bacteriologice convenționale utilizate pentru testarea sensibilității *M. tuberculosis* față de preparatele antituberculoase necesită o perioadă lungă de timp (până la trei luni) și specialistul ftiziopneumolog primește rezultatele testării sensibilității aproape la finalizarea fazei intensive a tratamentului. De asemenea, datorită extinderii limitate a proceselor pulmonare și proceselor oligobacilare la un număr semnificativ de pacienți în timpul tratamentului se constată imposibilitatea obținerii rezultatelor testării sensibilității *M. tuberculosis* la preparatele antituberculoase. În această privință, este important să se evalueze rolul metodelor culturale convenționale și metodelor molecular-genetice pentru detectarea *M. tuberculosis* cu determinarea sensibilității la medicamentele antituberculoase. În acest scop, a fost efectuată analiza mai multor studii clinice.

Conform unui studiu recent efectuat de către Belousova X. A. și al., putem să menționăm că după abilitatea de identificare a *Mycobacterium tuberculosis* în materialul patologic metodele molecular-genetice corelează cu cele bacteriologice convenționale și procentul de coincidență a lor a fost de 87,3% (95% ÎI, 76,5% -94,4%). Pentru Rifampicină rezultatele au coincis în 85,8% (95% ÎI, 74,7% -93.3%) din cazuri. Rezultate similare au fost obținute anterior de către Skotnikova O. I. și al., care au stabilit că rezultatele determinării multidrogrezistenței agentului patogen de tuberculoză din izolatele din spută, prin testul Xpert MTB/RIF, au coincis cu metoda culturală în 88,8% din cazuri [83]. Autorii explică discrepanța rezultatelor determinării sensibilității la medicamentele antituberculoase obținută prin diferite metode, prin faptul că nu toate mutațiile posibile, care sunt responsabile de rezistență, pot fi detectate prin testele molecular-genetice; nu toate mutațiile au expresie fenotipică la cultivarea tulpinilor pe medii solide, de asemenea, în speciemenle materialului patologic pot fi prezente atât tulpinile sensibile, cât și cele rezistente ale micobacteriilor. La examinarea materialului patologic obținut după intervenții chirurgicale, după datele cercetării s-a constatat, că metodele molecular-genetice sunt semnificativ mult mai sensibile în comparație cu metodele bacteriologice convenționale (cultura) [197].

Ustian A. și coautorii au relatat, că în anul 2014, pe baza Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, au fost examinați prin testul Xpert MTB/RIF 361 de bolnavi de tuberculoză pulmonară cazuri noi. Rezultatul pozitiv al testului s-a stabilit la 174 (48,2%) de pacienți, iar negativ – la 187 (51,8%) de bolnavi. Cu rezultatul testului sensibil au fost 123 (70,7%) de pacienți, iar rezistent – în 51 (29,3%) de cazuri. Microscopia la BAAR a fost pozitivă la 103 (59,2%) persoane, iar negativă – la 71 (40,8%) de pacienți. La bolnavii cu testul Xpert MTB/RIF sensibil microscopia pozitivă s-a constatat la 72 (58,5%) de bolnavi, iar negativă – la 51(41,5%) de pacienți. La bolnavii cu Xpert rezistent rezultatul pozitiv al microscopiei a fost în 31 (60,8%) de cazuri, iar cu rezultatul microscopiei negative – în 20 (39,%) de cazuri. Rezultatul pozitiv al

culturii s-a apreciat la 142 (81,6%) de bolnavi cu Xpert pozitiv și la 26 (15%) cultura a fost negativă, iar în 6 (3,4%) cazuri nu a fost identificat.

Xpert sensibil a coincis cu rezultatul sensibil al culturii în 77 (62,6%) de cazuri. Xpert rezistent a coincis cu rezultatul rezistent al culturii în 37 (72,6%) de cazuri. Numai în 2 (3,9%) cazuri cu Xpert rezistent cultura a fost sensibilă, în 9 (17,6%) cazuri cu Xpert rezistent cultura a fost negativă și în 3 (5,9%) cazuri rezultatul culturii nu a fost identificat.

Xpert rezistent a coincis cu rezultatul rezistent al culturii în 37 (72,6%) de cazuri. Dintre acestea la 35 (94,6%) s-a stabilit MDR, câte 1 (5,4%) bolnav cu monorezistență și polirezistență. Xpert sensibil și cultură rezistentă: MDR – 3 (11,5%), polirezistență – 6 (23,1%), monorezistență – 17 (65,4%) bolnavi [201].

Datele încă ale unui studiu efectuat în Ucraina în 2015 au indicat că testul Xpert MTB/RIF este o metodă eficientă și utilă pentru diagnosticarea precoce a tuberculozei. Utilizarea Xpert MTB/RIF în asociație cu metoda culturală la începutul tratamentului permite scurtarea duratei tratamentului inadecvat pacienților cazurilor noi și recidivelor tuberculozei, ce va împiedica răspândirea tulpinilor rezistente ale *M. tuberculosis* [199].

Un studiu retrospectiv a fost efectuat în India în 2016, în cercetarea aceasta a fost evaluat randamentul de diagnostic al testului Xpert pentru detectarea MTB în probele respiratorii (LBA și spută) și comparat cu cultura MTB, care a fost luată ca standard de aur [1].

Mycobacterium tuberculosis poate fi detectată prin metodele bacteriologice, folosind mediile de nutriție solide (media Lowenstein-Jensen) sau un sistem automatizat pe medii de nutriție lichid (MGIT 320). Rezultatele obținute prin mediul lichid MGIT apar mai devreme față de mediul de nutriție solid Lowenstein-Jensen [20,172]. În acest studiu au fost incluse rezultatele obținute și pe mediul de nutriție solidă (media Lowenstein-Jensen), și pe mediul de nutriție lichid (MGIT 320). Testul Xpert este un test de diagnostic simplu, rapid și poate fi efectuat cu minim de instruire. Rezultatele sunt obținute în termen de 2 ore, mult mai devreme în comparație cu cultura, prin care, de obicei, așteptarea rezultatelor pozitive durează zile, uneori săptămâni [96,190].

Mai multe studii au demonstrat utilitatea testului Xpert MTB/RIF în diagnosticul tuberculozei pulmonare [91,97,103, 119]. În studiu au fost cercetate sensibilitatea generală și specificitatea testului Xpert MTB/RIF, care au constituit 86,8% și, respectiv, 93,4%, datele prezentate sunt comparabile cu cele din alte studii [8,29,75,139]. În alte studii, sensibilitatea și specificitatea testului Xpert MTB/RIF pentru proba LBA a fost de la 81% -92% și 71% - 100%, și se corelează cu datele obținute în cercetare [4,25,115]. Cu toate că specificitatea în studiu a

constituit 93,4%, aceasta se datorează faptului că 3 probe de cultură au fost pozitive pentru Micobacteriile nontuberculoase, iar testul Xpert MTB/RIF identifică doar *M. tuberculosis*. În alte două probe, deși creșterea MTB în cultură a fost pozitivă, rezultatele testului Xpert MTB/RIF au fost negative, posibil, din cauza că încărcătura bacteriană a fost prea mică pentru detectarea ADN-ului de la complexul MTB prin testul Xpert MTB/RIF. Rezultatul negativ al testului Xpert MTB/RIF nu exclude TB activă sau infecția cu micobacteriile atipice [5,120,129]. Sensibilitatea testului Xpert MTB/RIF este mai mare în studiul efectuat în India, în comparație cu studiul care a realizat Kanwal et al., posibil din cauza, că în studiul lor a fost utilizată metoda de cultură lichidă, în timp ce în alte studii a fost utilizată media solidă Lowestein-Jensen [193]. Cu rezultatul culturii negative și cu rezultatul pozitiv al testului Xpert MTB/RIF au fost 9 probe (specificitatea – 93,4% per total). Deoarece cazurile au fost evaluate retrospectiv, istoricul tratamentului cu preparatele antituberculoase nu poate exclude încărcătura bacteriană scăzută. Testul PCR amplifică orice ADN al bacililor vii sau morți. Prin urmare, medicii fiziopneumologi trebuie să fie foarte atenți la folosirea testului Xpert MTB/RIF ca metodă solitară pentru examinarea unei persoane suspecte. Elucidarea datelor anamnestice despre istoricul tratamentului cu medicamentele antituberculoase este necesară pentru evitarea rezultatelor fals-positiv ale testului Xpert MTB/RIF [59, 80]. Comparând cultura, care este considerată standardul de aur [200], cu examenul prin microscopie pentru proba LBA, sensibilitatea, specificitatea au fost înregistrate de 22,2% și, respectiv, de 100%, ceea ce este în concordanță cu alte studii [29, 95,193].

Sensibilitatea și specificitatea testului Xpert MTB/RIF din probele de spută demonstrate în studiu constituie 100% și 90%, respectiv, ce coincide cu datele din studiul lui Sharma et al. (96,9% și 99,8%) [80].

OMS a recomandat utilizarea testului Xpert MTB/RIF mai mult la pacienți cu tuberculoză pulmonară cu froțiuni pozitive, acest fapt fiind confirmat în studiul lui Agrawal și al. [195]. La pacienții cu rezultate incongruente ale froțiului microscopic și testului Xpert MTB/RIF, dar manifestările clinice sunt corespunzătoare tuberculozei pulmonare, cum ar fi infecția HIV pozitivă sau starea generală critică, medicii pot exercita decizia lor clinică de a începe tratamentul antituberculos după îndreptarea probei pentru examen prin cultură [182]. Cu toate acestea, testul Xpert MTB/RIF nu exclude necesitatea microscopiei convenționale sau metodelor bacteriologice cu testarea sensibilității *M. tuberculosis* la medicamente antituberculoase, ele sunt necesare pentru monitorizarea tratamentului în dinamică și pentru identificarea rezistenței față de alte medicamente antituberculoase, decât Rifampicina [194].

Testul Xpert MTB/RIF și examenul microscopic al sputei la BAAR au practic aceeași specificitate, dar sensibilitatea testului Xpert MTB/RIF este mult mai mare decât microscopia frotiului în probele pulmonare. Deși metoda culturală Lowenstein-Jensen este considerată standardul de aur în diagnosticul tuberculozei, până la obținerea rezultatelor pozitive trec săptămâni, totodată, nu este posibilă detectarea simultană a rezistenței la Rifampicină. Pe cealaltă parte testul Xpert MTB/RIF poate fi o metodă de diagnostic utilă la pacienții suspecți la tuberculoză pulmonară cu frotiul sputei negativ sau pozitiv, datorită rapidității și detecției simultane a rezistenței la Rifampicină benefice în special la pacienții cu TB MDR și coinfecția TB/HIV. Cost-eficiența testului Xpert MTB/RIF în țările cu venituri mici, cum ar fi India, cu o prevalență înaltă a tuberculozei trebuie să fie adoptată. Situația când rezultatul testului Xpert MTB/RIF este pozitiv, iar rezultatul culturii negativ necesită interpretare atentă, ar trebui să fie bine corelate cu datele anamnestice, manifestările clinice și tratamentul pacientului [1].

Africa de Sud este regiunea cu o povară înaltă de TB MDR. În 2011 în teritoriul acesta testul Xpert MTB/RIF a fost introdus în premieră ca un înlocuitor al examenului microscopic pentru toate cazurile suspecte la TB. Deoarece Xpert [124] are o sensibilitate mai mare decât examenul microscopic [98,145,146], a fost așteptat un randament al TB mai mare în algoritmul bazat pe testul Xpert MTB/RIF. Introducerea unui algoritm bazat pe test molecular-genetic rapid n-a avut însă niciun impact asupra randamentului TB în cadrul unui studiu operațional de rutină.

Un studiu efectuat în regiunea rurală Western Cape a constatat, de asemenea, randamente TB comparabile printre cazurile testate la nivel central prin frotiul microscopic și testul Xpert MTB/RIF [110,171]. Un alt studiu al cazurilor cu infecție HIV selectate pentru tratamentul antiretroviral din Zimbabwe a constatat că proporția cazurilor de TB identificate prin testul Xpert MTB/RIF nu a fost semnificativ diferită față de cele identificate prin microscopie fluorescentă într-un laborator la nivel [100,106,110]. Datele acestui studiu din urmă diferă de la un studiu similar în Cape Town, care a prezentat diferențe semnificative în proporția cazurilor TB cu infecție HIV, selectate pentru tratamentul antiretroviral, identificate prin testul Xpert MTB/RIF și prin examenul microscopic printre cazurile confirmate prin metoda culturală convențională [86,118,124]. Studiile demonstrative efectuate pe o scară moderată la site-urile special selectate pentru performanțe bune au tendința de a supraestima eficacitatea testului Xpert MTB/RIF [36,181] și nu pot să reflecte în mod real constatările în practica de rutină. Mai multe studii au raportat o creștere semnificativă a sensibilității testului Xpert MTB/RIF, comparativ cu frotiurile microscopice convenționale [18,24]. Rezultatele frotiului microscopic în laboratoarele centrale cu randament mai înalt pot fi mai bune decât rezultatele obținute în centrul de microscopie periferic, datorită calificării cadrelor mai înalte și unor aspecte tehnice [5,6,13].

A fost stabilită o scădere a randamentului TB în timp; declinul algoritmului pe bază de cultură/frotiu a fost influențat de algoritmul bazat pe testul Xpert MTB/RIF. În studiu a fost evaluată proporția cazurilor cu risc redus și înalt de TB MDR cu doua frotiuri sau cu un test Xpert MTB/RIF [24,30]. Ambele au arătat creșteri în timp, indicând faptul că, deși aderarea la algoritmul bazat pe testul Xpert MTB/RIF a fost suboptimă, cazurile au fost mai favorabile decât anterior pentru testarea inițială.

Deoarece datele despre infecția HIV pentru cazurile TB prezumptive nu au fost disponibile în toate etapele studiului, nu am putut evalua aderarea la a doua etapă a algoritmului (adică proporția cazurilor infectate cu HIV, microscopic - sau Xpert negativ cu un test de cultură). În general, a fost găsită o proporție mai mare de cazuri, cu frotiuri negative, comparativ cu cazurile Xpert negative cu testele de cultură [2, 173,181].

În ultimii ani, în Africa de Sud sunt observate eforturile naționale pentru îmbunătățirea depistării cazurilor TB. Deoarece proporția populației inclusă în studiu crește, s-ar aștepta scăderea randamentului TB. În studiul prezentat s-a observat o scădere minimă a proporției populației testate de-a lungul timpului și, prin urmare, este puțin probabil, că faptul acesta va contribui la reducerea temporară a randamentului tuberculozei. Un studiu efectuat în Cape Town a raportat despre scăderea prevalenței TB în urma inițierii tratamentului antiretroviral într-o comunitate [102,110]. Este posibil că acoperirea tot mai largă cu tratamentul antiretroviral în Africa de Sud a contribuit la declinul TB și un studiu a raportat o scădere a numărului cazurilor tuberculozei pulmonare confirmate în laborator în 2011-2012 [111,127,128,145].

Africa de Sud face pași mari în extinderea serviciilor de TB diagnostic, inclusiv accesul la testele rapide prin implementarea la nivel național a testului Xpert MTB/RIF, proporția de cazuri TB diagnosticate prin teste de laborator în Cape Town nu a crescut. Algoritmul istoric bazat pe frotiu / cultură a fost la fel de eficace în identificarea cazurilor TB ca și algoritmul nou introdus bazat pe testul Xpert MTB/RIF [30,36]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua dacă îmbunătățirea aderenței la algoritm, în special pentru cazuri cu rezultatul Xpert negativ, persoanele cu infecție HIV, va crește randamentul TB. În cele din urmă, pot exista întrebări și răspunsuri la întrebări dificile cu privire la utilizarea viitoare a testului Xpert MTB/RIF în zone cu resurse limitate, în cazul în care algoritmul eficient bazat pe frotiu/ cultură este în vigoare [121].

În cel mai mare studiu până în prezent, dedicat evaluării testului Xpert MTB/RIF în zonele cu prevalență TB scăzută, indicatorii de diagnostic ai testului Xpert MTB/RIF în Statele Unite au fost similari cu cei ai regiunilor, cu prevalența tuberculozei mai mare, în Brazilia și Africa de Sud, și au fost comparabili cu alte studii în zonele cu prevalență înaltă de tuberculoză [3, 150]. Aceste

date susțin utilizarea testului Xpert MTB/RIF ca un instrument de diagnosticare la pacienții care sunt supuși evaluării inițiale pentru tuberculoză în SUA. Actualul algoritm american recomandă suspectului de tuberculoză izolare până la 3 frotiuri de spută colectate cel puțin cu 8 ore diferență și care sunt confirmate a fi BAAR negative [13]. În studiul prezentat, 1 test Xpert identifică 96% din cazurile de tuberculoză BAAR pozitiv / cultură – pozitive, iar 2 teste Xpert identifică toate cazurile de tuberculoză BAAR pozitiv/ cultură – pozitive. Este important de a menționa că 1 test Xpert a fost semnificativ mai sensibil decât 3 frotiuri microscopice la BAAR, din subgrupul pentru care 3 frotiuri au fost disponibile (82,0% vs 61,5%, $p < .001$). Analiza cost-beneficiu poate identifica zonele în care numai primul Xpert este adecvat, iar în altele – numai al doilea Xpert este adecvat [166, 168]. Pentru cei cu coinfecție TB/HIV, un al doilea Xpert poate fi destul de important pentru diagnosticul prompt, indiferent de statutul frotiului, având în vedere morbiditatea și mortalitatea înaltă asociată cu coinfecție TB/HIV [26].

În Statele Unite, performanța Xpert în prezența micobacteriilor nontuberculoase (MNT) este crucială, având în vedere prevalența relativ mare a micobacteriilor nontuberculoase; în studiul prezentat, 12% dintre participanții din SUA au avut o creștere a micobacteriilor atipice. Xpert a arătat abilități bune în pofida prezenței MNT; 1 test Xpert a demonstrat o specificitate de 92% în rândul participanților cu MNT și tuberculoza a fost exclusă la 13 din 14 participanți cu BAAR pozitiv, fără confirmare prin metoda culturală, în mod obișnuit, acești pacienți ar trebui să inițieze tratamentul tuberculozei pe baza detectării BAAR [28, 112, 150, 184]. Rezistența la Rifampicină a fost puțin detectată în studiul dat, care a limitat capacitatea cercetătorilor de a evalua Xpert pentru identificarea rezistenței la Rifampicină. Având în vedere importanța identificării precise și prompte a rezistenței la Rifampicină, testarea moleculară rapidă este recomandată pentru confirmarea rezistenței la Rifampicină detectată prin Xpert și TSM obținută prin metoda culturală este recomandată în toate cazurile tuberculozei din SUA [27].

Trebuie subliniat faptul că 1 sau mai multe rezultate negative, cum ar fi Xpert, frotiul sputei [20] și chiar cultura micobacteriană [15], nu exclud posibilitatea tuberculozei pulmonare [26, 167].

Cu toate că nu a fost realizată nicio analiză sistemică, rezultatele din două studii de evaluare a impactului testului Xpert MTB/RIF asupra rezultatelor tratamentului au fost prezentate și discutate. Primul studiu a fost unul multinațional – TB-NEAT 20, efectuat în Africa de Sud, Zambia, Zimbabwe și Tanzania. Celălaltă a fost un studiu randomizat pe clustere controlate încorporat în implementarea testului Xpert MTB/RIF în Africa de Sud (Xtend) [31].

Cercetarea TB-NEAT a comparat utilizarea microscopiei sputei la BAAR și testului Xpert MTB/RIF pentru a examina persoanele cu semne și simptome TB, dintre care majoritatea au fost HIV-pozitive. Utilizarea testului Xpert MTB/RIF nu a redus morbiditatea asociată cu tuberculoza, posibil în mare parte din cauza utilizării pe scară largă a examenului radiologic al cutiei toracice pentru diagnosticarea tuberculozei și tratamentului empiric administrat bolnavilor de tuberculoză cu frotiuri negative [131].

În mod similar, într-un studiu randomizat de control – Xtend, în primul rând la examinarea persoanelor HIV-pozitive, cu utilizarea frotiurilor sau testului Xpert MTB/RIF nu a fost constatată reducerea mortalității sau perioadei de timp înaintea inițierii tratamentului. Acest studiu a fost efectuat într-un stadiu incipient în timpul implementării testului Xpert MTB/RIF în calitate de test de diagnostic inițial pentru toate persoanele din Africa de Sud. Autorii au ajuns la concluzia că introducerea unui test nou într-un sistem de sănătate, în cazul în care legătura dintre serviciile de diagnostic și tratament nu este optimală, integral poate explica rezultatele parțiale. Autorii, de asemenea, au concluzionat că lipsa impactului asupra mortalității pacienților ar putea fi atribuită utilizării pe scară largă a tratamentului TB empiric în Africa de Sud [177, 31]. Având în vedere dovezile limitate cu privire la impactul Xpert MTB/RIF privind managementul pacientului, Guideline Development Group (GDG) a presupus că există certitudinea scăzută că utilizarea Xpert MTB/RIF ar schimba în mod pozitiv gestionarea pacientului, când sistemele de sănătate sunt slabe sau în cazul în care se aplică un tratament empiric. GDG au considerat că există preocupări importante, care reprezintă subestimarea prognozei privind costurile și accesibilitatea pentru strategie „Xpert pentru toți”. GDG a fost, de asemenea, preocupată de faptul că a existat o subestimare în continuare a costurilor strategiei „Xpert pentru toți”, fiindcă după modelul presupus frotiul sputei ar fi complet înlocuit, în timp ce, în realitate, aceasta nu a fost atinsă. Ușoara creștere a cheltuielilor prevăzute pentru strategia „Xpert pentru toți” prezentată a fost considerată nereală, deoarece pentru monitorizarea tratamentului laboratoarele de microscopie trebuie să fie menținute. Experiența Africii de Sud a arătat o reducere semnificativă a necesității de microscopie și cultură (rezervate pentru monitorizarea tratamentului), după mai mulți ani de extindere a Xpert MTB/RIF, dar cu o creștere minimă în scara abilităților fenotipice convenționale ale TSM (necesare pentru tratamentul pacienților cu TB rezistente la medicamente). Strategia „Xpert pentru toți” presupune înlocuirea completă a metodelor de diagnostic convenționale cu testul Xpert MTB/RIF pe o perioadă de un an. GDG au considerat că puțin probabil ca o tranziție „Xpert pentru toți” se poate avea loc într-un singur an. Prin urmare, accesibilitatea la nivel de țară ar trebui să ia în considerare costurile pentru trecerea pe o perioadă mai lungă (probabil un minim de trei ani). Acest lucru ar fi, de asemenea, necesar pentru a permite simultan lărgirea serviciilor suplimentare pentru

managementul programatic al TB rezistente la medicamente, care ar fi necesare pentru a trata creșterea numărului de pacienți cu TB rezistente la medicamente, care vor fi detectate [133, 156,177].

Analiza surselor bibliografice la tema cercetării a permis formularea scopului și obiectivelor studiului.

Scopul acestei lucrări constă în 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.

Pentru realizarea acestui scop au fost formulate următoarele **obiective**: determinarea factorilor favorizanți (epidemiologici, sociali, medico-biologici) în dezvoltarea formelor rezistente de tuberculoză; analiza aspectelor clinico-radiologice și rezultatelor examinărilor paraclinice la bolnavii cu tuberculoză sensibilă și rezistentă; aprecierea rezultatelor metodelor molecular-genetice și microbiologice la bolnavii de tuberculoză pulmonară; evaluarea eficacității tratamentului în funcție de rezultatul metodelor molecular-genetice și culturale; elaborarea recomandărilor practice pentru eficientizarea depistării precoce și scurtarea duratei tratamentului tuberculozei rezistente.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. În 2016, tuberculoza (TB) încă rămâne o cauză majoră de deces și suferință la nivel mondial. Controlul TB este o problemă globală de sănătate publică și, prin urmare, trebuie să fie conceput și realizat împreună cu principiile de bază ale echității, dreptului omului la sănătate și protecție socială.
2. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, Republica Moldova este regăsită în lista de 30 de țări ale lumii cu povară înaltă de tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR) pentru anii 2016-2020.
3. În prezent, „standardul de aur” în diagnosticul tuberculozei pulmonare reprezintă microscopia directă (și variantele sale) și metodele bacteriologice (și variantele sale).
4. Metodele moderne de diagnosticare a tuberculozei pulmonare (PCR, diagnosticul serologic) sunt puse în aplicare în mod activ în domeniul sănătății publice și au devenit din ce în ce mai importante în formularea diagnosticului de tuberculoză. Totodată, ele trebuie să fie confirmate prin examen microscopic și/sau metode bacteriologice de examinare. În prezent, în pofida prezenței diferitor metode moderne utilizate pentru diagnosticul TB, este necesar să se dezvolte și să se implementeze metode noi rapide, cu sensibilitate și specificitate de diagnostic sporită.

5. În studiile realizate anterior nu am identificat surse, care ar fi examinat particularitățile clinice și paraclinice ale bolnavilor de tuberculoză în funcție de rezultatele microbiologice și eficacitatea tratamentului acestor categorii de pacienți.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica materialului clinic

Lucrarea efectuată a fost un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, care s-a efectuat conform modelului liniar, structurat pe etape: scop – eșantionare – cercetarea cazului – colectarea datelor – interpretare.

A fost efectuată o cercetare documentată preliminar privind cazurile noi de tuberculoză pulmonară investigate și tratate în cadrul subdiviziunilor (secțiilor) clinice ale IMSP SCMF, mun. Chișinău în perioada 01.01.2010 – 31.12.2014. Au fost selectate 476 de cazuri clinice, care au corespuns criteriilor de includere și excludere.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Numărul necesar de pacienți cu tuberculoză pulmonară rezistentă, depistați prin testul Xpert MTB/RIF și metoda convențională culturală, pentru a determina eficacitatea tratamentului, a fost planificat pentru un studiu transversal. În baza formulei respective s-a calculat eșantionul reprezentativ:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2,$$

unde:

d – distanța sau toleranța – (d=0,05)

(1- α) – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor obținute $Z\alpha=1,96$

P – conform datelor bibliografice [17], cota pacienților cu forma rezistentă a tuberculozei pulmonare constituie în medie 17,0% (P=0,17).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = 0,17 \times 0,83 (1,96/0,05)^2 = 217.$$

În cercetare, în lotul pacienților cu TB forma rezistentă au fost incluse 226 de persoane.

Cercetarea va fi desfășurată în câteva etape.

Etapa 1. Formularea scopului și obiectivelor studiului, elaborarea metodologiei cercetării.

Etapa 2. Colectarea materialului clinic.

Etapa 3. Prelucrarea matematico-statistică a datelor obținute.

Etapa 4. Descrierea materialului obținut. Tehnoredactarea tezei.

Pentru a descrie, a analiza și compara particularitățile clinice și paraclinice ale tuberculozei pulmonare în funcție de rezultatele metodei molecular-genetice pacienții au fost distribuiți în 2 loturi:

- Eșantionul de studiu a constituit 226 de bolnavi de tuberculoză MDR: 85 de pacienți, care au fost incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul metodei molecular-genetice Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent (Xpert rez.) și 141 de bolnavi, care au urmat tratamentul DOTS Plus după rezultatele metodei culturale (Cultura rez.).
- Eșantionul de control format din 250 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară. Acești pacienți au fost divizați în 2 subgrupe după rezultatul investigației molecular-genetice: 172 de bolnavi cu rezultatul Xpert negativ (Xpert neg.) și 78 de pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil (Xpert sens.).

Criteriile de includere în eșantionul de studiu a pacienților cu rezultatul Xpert rez.: adult, caz nou cu tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă, rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) rezistente, tratament în cohorta DOTS Plus, acordul semnat al pacientului.

Criteriile de excludere în eșantionul de studiu a pacienților cu rezultatul Xpert rez.: pacient din alte grupuri de înregistrare (recidivă, pierdut din supraveghere, eșec terapeutic), cu tuberculoză extrapulmonară, rezultatul Xpert negativ sau pozitiv/sensibil, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) negative sau pozitive/sensibile, tratament cu preparatele antituberculoase de linia I, absența acordului semnat al pacientului.

Criteriile de includere în eșantionul de studiu a pacienților cu rezultatul Cultura rez.: adult, caz nou cu tuberculoză pulmonară, absența rezultatului Xpert MTB/RIF, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) pozitive/rezistente, tratament în cohorta DOTS Plus, acordul semnat al pacientului.

Criteriile de excludere în eșantionul de studiu a pacienților cu rezultatul Cultura rez.: pacient din alte grupuri de înregistrare a pacienților (recidivă, pierdut din supraveghere, eșec terapeutic), cu tuberculoză extrapulmonară, rezultate variate ale Xpert MTB/RIF, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) negative sau pozitive/sensibile, tratament cu preparatele antituberculoase de linia I, absența acordului semnat al pacientului.

Criteriile de includere în eșantionul de control a pacienților cu rezultatul Xpert neg.: adult, caz nou cu tuberculoză pulmonară, rezultatul Xpert negativ, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) negative, tratament cu preparatele de linia I, acordul semnat al pacientului.

Criteriile de excludere în eșantionul de control a pacienților cu rezultatul Xpert neg.: pacient din alte grupuri de înregistrare (recidivă, pierdut din supraveghere, eșec terapeutic), cu tuberculoză extrapulmonară, rezultatul Xpert pozitiv, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) pozitive, tratament cu preparatele de linia a doua, absența acordului semnat al pacientului.

Criteriile de includere în eșantionul de control a pacienților cu rezultatul Xpert sens.: adult, caz nou de tuberculoză pulmonară, rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) pozitive/sensibile, tratamentul după DOTS, acordul semnat al pacientului.

Criteriile de excludere în eșantionul de control a pacienților cu rezultatul Xpert sens.: pacienți din alte grupuri de înregistrare (recidivă, pierdut din supraveghere, eșec terapeutic), cu tuberculoză extrapulmonară, rezultatul Xpert negativ sau pozitiv/rezistent, rezultatele metodelor culturale (Lowenstein-Jenssen, BACTEC) negative sau pozitive/rezistente, tratamentul după DOTS Plus, absența acordului semnat al pacientului.

Figura 2.1 redă compartimentele în forma schematică.

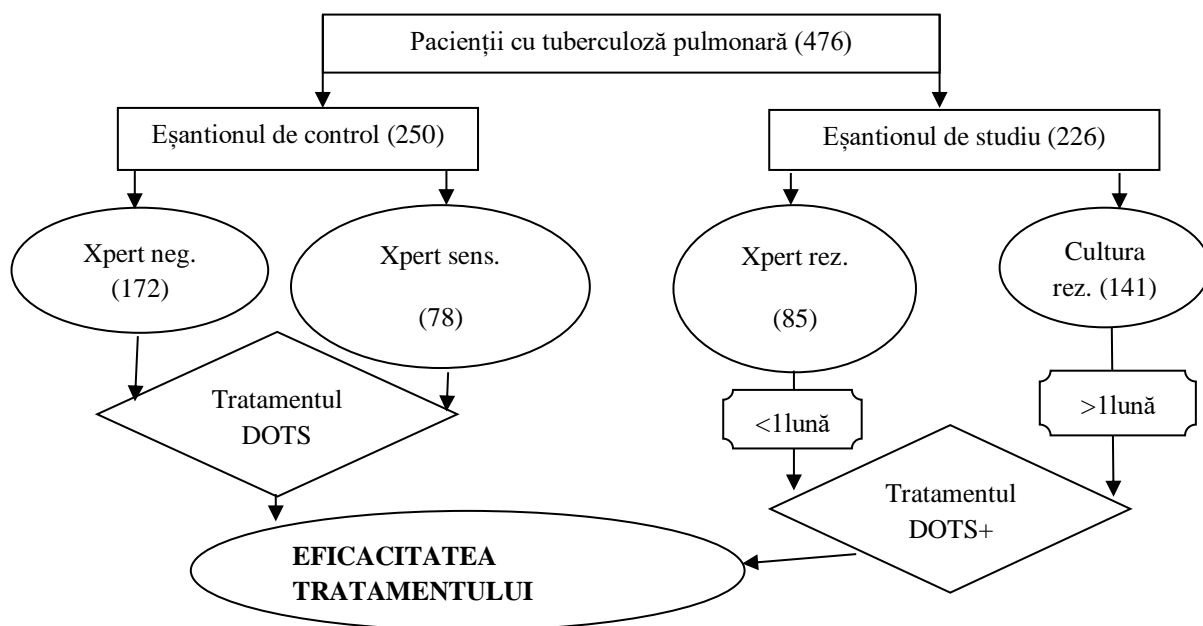


Figura 2.1. Designul studiului.

Majoritatea persoanelor incluse în cercetare au fost de sex masculin. În eșantionul de studiu bărbați au fost 167 (74%), iar femeii – 59 (26%) de cazuri. În eșantionul de control au fost încadrați 147 (59%) de bărbați și 103 (41%) femei. Raportul bărbați/femei = 2,4:1 la bolnavi cu tuberculoză rezistentă și 1,4:1 la cei cu tuberculoză sensibilă. Astfel putem constata că bărbații suferă de tuberculoză rezistentă de 2 ori mai frecvent decât de tuberculoză sensibilă.

Vârsta medie a pacienților eșantionului de studiu a constituit $38,3 \pm 8,9$ (la pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent – $38,8 \pm 12,9$ ani, cu rezultatul culturii rezistente – $37,8 \pm 3,3$ ani) și $32,8 \pm 5,1$ în eșantionul de control (în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ $27 \pm 2,1$ ani, cu Xpert sensibil – $38,6 \pm 13,2$ ani), valoarea minimă fiind de 18 ani, iar cea maximă – de 79 de ani. Analizând structura grupelor de vârstă recomandate de OMS, s-a evidențiat predominarea bolnavilor până la 44 de ani atât în eșantionul de studiu, cât și în eșantionul de control (Figura 2.2).

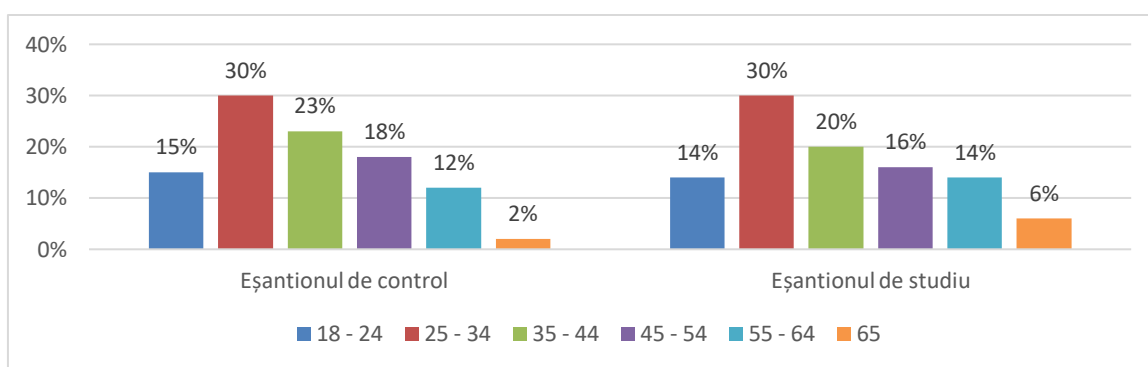


Figura 2.2. Distribuția pacienților după grupe de vârstă.

2.2. Metodele de cercetare

Toate investigațiile realizate în cadrul acestui studiu au fost efectuate cu acordul pacienților, folosind potențialul secțiilor clinice ale IMSP SCMFP, mun. Chișinău. Pacienții eșantioanelor de studiu și de control au fost examinați după un plan unic pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză pulmonară conform Protocolului Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult”.

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, elaborarea concluziilor, aplicarea rezultatelor cercetării în practică. Pentru realizarea acestui studiu noi am utilizat următoarele metode de cercetare și analiză:

- Istorică – care a inclus cercetarea teoretică a problemei, cu elaborarea sintezei revistei bibliografice;

- Empirică – bazată pe experiență;
- Comparativă – bazată pe compararea datelor obținute în urma studiului;
- Statistică variațională – analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în cadrul cercetării; cu aplicarea diferitor metode statistice.

2.3. Examenle clinice și paraclinice

Investigația cazurilor clinice s-a desfășurat conform chestionarelor care au inclus următoarele date:

- Înregistrarea și gruparea datelor despre identitate: gen, vârstă, domiciliu, mediul rural sau urban de proveniență.
- Datele clinice (factori favorizanți, care au contribuit la dezvoltarea rezistenței) și datele paraclinice clasice:
 - a) analiza generală a sângelui;
 - b) analiza generală a urinei;
 - c) bilirubina totală și fracțiile ei – după metoda Iendrassic-Grof (norma – 19,2; 2,4; 16,8 $\mu\text{mol/l}$);
 - d) activitatea ALT – prin metoda Reitman-Frankel (norma – 0,1-0,68 mmol/l);
 - e) activitatea AST – prin metoda cinetică (norma până la 40 Un/l);
 - f) proba cu timol – prin metoda unificată de sedimentare (norma – 0,3-4,0 Un);
 - g) ureea serică – prin metoda spectrofotometrică (norma – 2,5-7,5 mmol/l);
 - h) creatinina serică – prin metoda spectrofotometrică (norma – 53-115 mmol/l);
 - i) glucoza – prin metoda enzimatică glucozoxidază (norma – 3,3-5,5 mmol/l).
- Examen radiologic complex al toracelui.
- Examenul sputei prin:
 - a) Metoda microscopică, colorația după Ziehl-Neelsen;
 - b) Metoda culturală convențională pe mediul Lowenstein-Jensen;
 - c) Metoda BACTEC MGIT 960;
 - d) Metoda moleculară - Xpert MTB/RIF.

Xpert MTB/RIF reprezintă un dispozitiv medical de diagnostic *in vitro* deținut de către compania Cepheid. Xpert MTB/RIF reprezintă o reacție a polimerizării în lanț cantitativă, în timp real, pentru detectarea ADN-ului tuturor speciilor *Mycobacterium tuberculosis complex* și mutației genei *rpoB*, care codifică rezistența la Rifampicină. Sistemul Xpert MTB/RIF integrează dispozitivul Xpert MTB/RIF, un calculator și un cititor de coduri de bară. Sistemul automat procesează probele, amplifică acizii nucleici și detectează secvențele-țintă ale genei *rpoB*. Prăimerii utilizați de sistem amplifică porțiunea genei *rpoB*, care conține 81 de perechi

nucleotidice de bază. Astfel, testul este capabil de a diferenția secvența sălbatică și mutația în regiunea de bază a genei rpoB. Sistemul presupune utilizarea unui cartridge Xpert MTB/RIF de unică folosință, care conține toți reactivii necesari pentru desfășurarea procesului reacției polimerizării în lanț. Cartridge-ul conține: proba de control a prelucrării, care asigură prelucrarea adecvată și proba de control a verificării (PCC), care controlează rehidratarea reactivilor, umplerea tubului în cartuș, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. Orice probă biologică (sputa, lavajul bronhoalveolar, lichidul cefalorahidian etc.) poate fi prelucrată în condițiile în care necesită volumul minim al probei de 2 ml. Sensibilitatea testului va fi mai mare dacă colectarea, depozitarea și transportarea specimenelor va fi efectuată maximum la 35°C, în mai puțin de 3 zile, iar la temperaturi de la 2 până la 8°C – de 4-10 zile după recoltarea probei [7]. Sistemul Xpert MTB/RIF generează rezultate măsurate în funcție de semnalele fluorescente. Câteva rezultate standarde trebuie să fie cunoscute pentru interpretarea adecvată a metodei Xpert MTB/RIF: 1. MTB identificat & rezistență la RIF, înseamnă că ținta în MTB este detectată și mutația genei rpoB este prezentă; 2. MTB detectat, RIF sensibilă, înseamnă că ținta în MTB este prezentă și nu a fost detectată nicio mutație a genei rpoB; 3. MTB nu este detectat & în proba- țintă MTB nu este detectat. Chiar dacă interpretările sunt clar definite, rezultatele testului trebuie să fie întotdeauna corelate cu datele de laborator și clinice ale pacientului investigat.

2.4. Analiza statistică

Datele obținute au fost supuse procesării statistice prin metode de statistică descriptivă: evaluarea ratei (P) și eroarea standard (ES). Testele de semnificație a indicilor numerici au fost apreciate prin intermediul statisticii dispersionale ANOVA, (p). Diferența se consideră veridică dacă coeficientul de semnificație statistică $p < 0,05$.

Pentru evaluarea factorilor de risc, care influențează dezvoltarea tuberculozei, a fost folosit Raportul Probabilității (RP).

RP este raportul dintre cota de îmbolnăviri la cei expuși și cota de îmbolnăviri la cei neexpuși. Cota de îmbolnăviri la cei expuși este raportul dintre numărul celor expuși la care boala este prezentă și numărul celor expuși la care boala este absentă. Cota de îmbolnăviri la cei neexpuși este raportul dintre numărul celor neexpuși la care boala este prezentă și numărul celor neexpuși la care boala este absentă.

Valori apropiate de 1 arată cote asemănătoare, ceea ce înseamnă că expunerea nu influențează prezența bolii. Valori mult peste 1 arată o tendință de corelație între expunere și boală, corelație care este considerată de obicei ca fiind cauzală, deși nu totdeauna este cazul. Valori mult sub 1 arată tot o corelație, dar în acest caz expunerea este considerată un factor de protecție. În

toate cazurile, încrederea cu care interpretăm valoarea lui RP este mai mare dacă numărul de pacienți cuprinși în tabel este mare.

Dacă intervalul de încredere (\hat{I}) nu include 1, și anume ambele limite, sunt pe de o parte sau pe cealaltă de 1, prin urmare, se poate concluziona că relația identificată dintre factor și maladie este statistic semnificativă, $p < 0,05$. În cazul în care \hat{I} include 1, atunci semnificația statistică este absentă, $p > 0,05$. Dimensiunea \hat{I} este invers proporțională legăturii factorului cu patologia, adică cu cât mai mic este \hat{I} , cu atât mai semnificativă este dependența dintre factor și maladie.

Prelucrarea matematico-statistică a materialului

Procesarea statistică a rezultatelor s-a efectuat în mod computerizat. Analiza datelor a fost realizată utilizând componenta Excel al suitei Microsoft Office 2003 și programul EpiInfo 7.1 cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Pentru estimarea diferențelor semnificative s-a utilizat criteriul Student (diferențele sunt veridice în cazul $p < 0,05$; P – rata caracteristicii, ES – eroarea standard).

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea realizată a inclus un lot de 476 de pacienți adulți cu tuberculoză pulmonară, cazuri noi, dintre care eșantionul de studiu a fost format din 226 de pacienți cu tuberculoză rezistentă, eșantionul de control – 250 de bolnavi cu tuberculoză sensibilă, cu vârsta medie de $32,8 \pm 2,1$ ani pentru lotul de studiu și $38,3 \pm 12,9$ ani pentru lotul de control, cu vârstele cuprinse între 18 și 79 de ani, cu predominarea bărbaților în ambele loturi.
2. Sunt evidențiate metodele de cercetare, precum și opțiunile metodologice. Este prezentat designul general al studiului.
3. Sunt interpretate metodele de analiză statistică a datelor obținute.

3. ASPECTELE CLINICE ALE BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI ÎN FUNCȚIE DE REZULTATELE METODELOR MOLECULAR-GENETICE (XPert MTB/RIF) ȘI CULTURALE CONVENȚIONALE

3.1. Analiza comparativă a pacienților eșantionului de studiu (Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și cultura rezistentă) și eșantionului de control cu rezultatul Xpert sensibil

3.1.1. Caracteristica generală și aspectele clinice ale bolnavilor eșantionului de studiu (Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent, cultura rezistentă) și cu rezultatul Xpert sensibil

Eșantionul de studiu a inclus 226 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă. Acești pacienți au fost divizați în 2 subgrupe după rezultatul investigației molecular-genetice și bacteriologice: o subgrupă formată din 85 de pacienți, care au fost înrolați în cohorta DOTS plus după rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent, și o subgrupa din 141 de pacienți, care au fost incluși în tratamentul cu preparatele de linia a doua după rezultatul culturii rezistente. Eșantionul de studiu a fost comparat cu o subgrupă a eșantionului de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil (78 de pacienți). În toate 3 eșantioane au predominat bărbații. Eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a demonstrat predominarea bărbaților – 53 (68,0%), față de femei – 35 (32%) și raportul bărbați/femei apreciat prin 2,1/1. În eșantionul de studiu la pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent s-a constatat un raport identic în privința distribuției pe gen cu control: bărbați – 61 (71,7%), femei – 24 (28,3%), cu raportul B/F de 2,5:1. La bolnavi cu rezultatul culturii rezistente predominarea bărbaților este mai pronunțată: bărbați – 106 (75,1%), femei – 35 (24,8%), raportul B/F fiind 3:1. Printre pacienții cu tuberculoză predominantă bărbații și se atestă sporirea ponderii femeilor în tuberculoza MDR în comparație cu TB sensibilă.

Distribuind pacienții pe grupuri de vârstă, după criteriile recomandate de OMS, s-a constatat, că eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil majoritar a fost prezentat de pacienții cu vârsta de la 25 până la 34 de ani (21 (27,0%) de cazuri), urmat de cei cu vârsta între 35 – 44 de ani, 20 (25,6%) și 45 – 54 de ani, 15 (19,2%), apoi de grupul de vârstă 18 – 24 de ani, 12 (15,4%) și 55 – 64 de ani, o (1,3%) persoană. Similar s-au repartizat persoanele după vârstă în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent: au predominat 28 (33%) de persoane din grupul de vârstă 25 – 34 de ani, urmați în ordine descrescândă de 23 (27%) de pacienți cu vârsta 35 – 44 de ani, 55 – 64 de ani au atins 12 (14,1%) bolnavi, 10 (11,8%) persoane – 45 – 54 de ani, vârstă între 18 – 24 de ani au avut 9 (10,6%) bolnavi, 3 (3,5%) pacienți au atins vârsta peste 65 de ani. Printre bolnavii eșantionului cu rezultatul culturii rezistente au predominat, de asemenea, grupul de vârstă 25 – 34 de ani – 39 (27,7%) de cazuri, grupul 35 – 44 de ani – 33

(23,4%) de cazuri, urmați de 28 (19,9%) de pacienți, care au atins vârsta de 45 – 54 de ani, tineri cu vârsta de 18 – 24 de ani au constituit 26 (18,4%) de persoane, mai puțini au fost persoanele de vârsta de 55 – 64 de ani – 14 (9,9%) cazuri și o (0,7%) persoană a atins vârsta peste 65 de ani. Comparând repartizarea pacienților după grupurile de vârstă, s-a constatat că rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a predominat la persoanele cu vârsta de 25 – 44 de ani, în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent majoritatea pacienților a fost de vârstă similară. În eșantionul cu rezultatul culturii rezistente diferența pacienților printre grupele de vârstă a fost ne semnificativă, astfel, în grupele de la 18 până la 54 de ani pacienții au fost repartizați practic egal. De TB sensibilă și TB MDR diagnosticată prin testul Xpert se îmbolnăvesc persoanele de vârsta 25 – 44 de ani, de TB MDR diagnosticată prin cultură – pacienții de vârsta 18 – 54 de ani.

După locul de trai, am remarcat o repartiție similară a bolnavilor incluși în eșantioanele de control, au predominat bolnavii originari din mediul urban. S-a constatat, că în eșantionul cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF sensibil majoritatea bolnavilor au fost din mediul urban – 60 (76,9±4,8%) de cazuri, din mediul rural – 15 (19,2±4,5%) și fără loc stabil de trai au fost 3 (3,9±2,2%) persoane. La fel, s-au repartizat datele pentru pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent: din oraș au provenit 67 (78,8±4,4%), în sate trăiau 12 (14,1±3,8%) persoane și 6 (7,1±3,3%) erau boschetari. Date identice au fost obținute la analiza eșantionului cu rezultatul culturii rezistente: 99 (70,2±3,9%) au trăit în orașe, 28 (20,0±3,4%) erau locuitori ai satelor, fără loc stabil de trai au fost 14 (9,8±2,5) persoane. Apreciind comparativ datele, remarcăm, că între loturile de control diferența statistică mare nu a fost atinsă, dar rata boschetarilor a crescut la pacienții cu TB MDR, datele fiind prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Distribuția cazurilor după mediul de reședință

Mediul de reședință	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Rural	15 (19,2±4,5)	12 (14,1±3,8)	28 (20,0±3,4)	>0,05	>0,05	>0,05
Urban	60 (76,9±4,8)	67 (78,8±4,4)	99 (70,2±3,9)	>0,05	>0,05	>0,05
FLT	3 (3,9±2,2)	6 (7,1±3,3)	14 (9,8±2,5)	>0,05	>0,05	>0,05

Statutul economic și social 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. În ambele eșantioane ale lotului de studiu predominau persoanele cu condiții de trai nesatisfăcătoare. În eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB

pozitiv/RIF sensibil condițiile satisfăcătoare s-au identificat la 50 (64,1±5,4%) de persoane, condițiile nesatisfăcătoare – la 28 (35,9±5,4%) de persoane. La pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent condițiile satisfăcătoare s-au constatat la 16 (18,8±4,2%) pacienți, nesatisfăcătoare – la 69 (81,2±4,2%) de pacienți. Condițiile de trai nesatisfăcătoare s-au constatat la 102 (72,3±3,7%) pacienți cu rezultatul culturii rezistente și la 39 (27,7±3,7%) de bolnavi condițiile au fost satisfăcătoare, datele au atins pragul de semnificație statistică comparând eșantioanele de control și de studiu, $p < 0,05$.

Analizând statutul economic al bolnavilor incluși în studiu, remarcăm că în lotul de control au predominat persoanele încadrate în câmpul muncii. În lotul de control cu Xpert MTB pozitiv/Rif sensibil numărul persoanelor neangajate (47 (60,3±5,5%)) nu cu mult a depășit numărul celor angajate – 31 (39,7±5,5%) de bolnavi. În eșantionul de studiu cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/Rif rezistent au predominat persoanele neangajate, 64 (75,3±4,7%), încadrate în câmpul muncii au fost 21 (24,7±4,7%) de persoane. O situație similară s-a identificat la pacienții cu cultură rezistentă: majoritatea (104 (73,7±3,7%)) pacienților au fost neangajați, iar angajați – 37 (26,3±3,7%) de cazuri. Analizând statistic datele, remarcăm, că printre eșantioanele de control și de studiu veridicitatea statistică a fost atinsă, $p < 0,05$ (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Statutul economic al bolnavilor de tuberculoză pulmonară

Statut economic	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
angaj.	31 (39,7±5,5)	21 (24,7±4,7)	37 (26,3±3,7)	>0,05	<0,05	<0,05
neangaj.	47 (60,3±5,5)	64 (75,3±4,7)	104 (73,7±3,7)	>0,05	<0,05	<0,05

În eșantioanele studiate majoritatea bolnavilor n-au fost încadrați în câmpul muncii, iar la pacienții eșantioanelor de studiu cu TB MDR persoanele neangajate au prevalat semnificativ față de cele angajate.

Stabilirea ocupației de bază permite identificarea păturii sociale. Analizând datele obținute în cadrul cercetării, s-a stabilit că în lotul de control au predominat personalul calificat și funcționarii. După statutul social în eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil repartiția a fost: predominarea muncitorilor calificați – 25 (32,1±5,3%), urmați de cei necalificați – 14 (17,9±4,3%), apoi funcționarii – 15 (19,3±4,5%) și șomerii – 10 (12,8±3,8%), 6 (7,7±3,0%) studenți, 5 (6,4±2,8%) pensionari și 3 (3,8±2,2%) invalizi. În eșantionul de studiu majoritatea pacienților au fost muncitori necalificați și șomeri.

Analizând comparativ eşantionul de control și eşantionul de studiu, s-a stabilit că datele nu au atins pragul de semnificație statistică printre eşantioanele de studiu, în grupurile de pensionari, muncitori calificați și funcționari acestea s-au remarcat. Datele statistic concludente sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Repartiția conform ocupației de bază

Statutul social	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Șomer	10 (12,8±3,8%)	11 (12,9±3,6)	24 (17±3,2)	>0,05	>0,05	>0,05
Student	6 (7,7±3,0%)	5 (5,9±2,6%)	13 (9,2±2,4)	>0,05	>0,05	>0,05
Invalid	3 (3,8±2,2%)	7 (8,3±3%)	10 (7,1±2,2)	>0,05	>0,05	>0,05
Pensionar	5 (6,4±2,8%)	8 (9,4±3,2)	21 (14,9±3,0)	>0,05	>0,05	<0,05
Muncitor calificat	25 (32,1±5,3)	20 (23,5±4,6)	25 (17,7±3,2)	>0,05	>0,05	<0,05
Muncitor necalificat	14 (17,9±4,3)	23 (27,1±4,8)	34 (24,1±3,6)	>0,05	<0,05	>0,05
Funcționar	15 (19,3±4,5)	8 (9,4±3,2)	6 (4,3±1,7)	>0,05	<0,05	<0,05
Agricultor	-	3(3,5±2)	8 (5,7±1,9)	>0,05	>0,05	<0,05

Eşantionul de control majoritar a fost reprezentat din muncitori calificați și funcționari, în eşantioanele de studiu au predominat persoanele care prestau munci necalificate.

Ocupația de bază și nivelul educațional ne permite să analizăm cultura generală a pacienților incluși în cercetare. Majoritatea bolnavilor (16 (20,5±4,6%)) cu tuberculoză sensibilă confirmată prin testul Xpert au avut studii superioare, studii medii incomplete s-au constatat la 14 (17,9±4,3%) cazuri, 9 (11,5±3,6%) personae au finalizat 9 clase gimnaziale și numai 3 persoane au facut studii la colegiu. În ambele eşantioane de studiu datele s-au repartizat similar. Majoritatea pacienților au avut studii medii: 34 (40±5,3%) vs 51 (36,2±4,0%), respectiv, pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și cultură rezistentă. Studii medii speciale au avut 24 (28,2±4,9%) de persoane cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent și 39 (27,7±3,7%) de pacienți cu rezultatul culturii rezistente. În eşantionul de studiu apar pacienți fără studii (2 (2,4±1,6%) și 6 (4,3±1,7%)), comparativ cu pacienții cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil (Tabelul 3.4). Din Tabelul 3.4 relatăm, că în eşantionul cu Xpert sensibil jumătate dintre persoane au avut studii medii speciale. În eşantioanele de studiu au predominat pacienții cu studii medii. Printre bolnavii de TB sensibilă persoanele cu studii superioare au predominat de 2 ori în comparație cu pacienții cu Xpert rezistent și aproximativ de 3 ori – cu cultură rezistentă.

Tabelul 3.4. Nivelul educațional al pacienților

Nivelul educațional	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Superioare	16 (20,5±4,6)	8 (9,4±3,1)	10 (7±2,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Med.speciale	39 (50±2,2)	24 (28,2±4,9)	39 (27,7±3,7)	>0,05	<0,05	<0,05
Medii	14 (17,9±4,3)	34 (40±5,3)	51 (36,2±4,0)	>0,05	<0,05	<0,05
Med.incompl.	9 (11,6±3,6)	17 (20±4,3)	35 (24,8±3,6)	>0,05	<0,05	<0,05
Fără stud.	-	2 (2,4±1,6)	6 (4,3±1,7)	>0,05	>0,05	>0,05

Referitor la statutul matrimonial, am constatat predominarea statistic semnificativă a persoanelor celibatate comparând eșantioanele de studiu, $p < 0,05$ (Tabelul 3.5). În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 33 (42,3±5,6%) de bolnavi au fost căsătoriți, celibatari – 19 (24,4±3,4%), divorțați – 14 (17,9±4,3%) și văduvi – 12 (15,4±4,1%) persoane. În eșantioanele de studiu au predominat persoanele căsătorite/concubinaj – 48 (56,5±5,4%) de pacienți și 96 (68,1±3,9%) de bolnavi, respectiv. Persoanele solitare au constituit aproape 1/3 din pacienții cu rezultatul Xpert rezistent și cultură rezistentă (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Repartizarea în funcție de statutul matrimonial

Statutul civil	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Căsătorit	33(42,3±5,6)	48(56,5±5,4)	96(68,1±3,9)	>0,05	<0,001	<0,001
Celibatar	19(24,4±3,4)	15(17,6±4,1)	9(6,4±2,1)	<0,05	>0,05	<0,001
Văduv	12(15,4±4,1)	6(7,1±2,8)	15(10,6±2,6)	>0,05	>0,05	>0,05
Divorțat	14(17,9±4,3)	16(18,8±4,2)	21(14,9±3,0)	>0,05	>0,05	>0,05

Analizând statutul matrimonial al bolnavilor, s-a constatat că în eșantioanele de studiu mai mult de jumătate dintre pacienți au avut statut de persoană căsătorită.

Pentru persoanele cu asigurare medicală obligatorie serviciile medicale sunt mai accesibile, ceea ce permite depistarea precoce a tuberculozei. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 43 (55,1±5,6%) de persoane au avut poliță medicală și 34 (43,6±5,6%) au fost neasigurați. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent aproximativ 1/2 (43 (50,6±5,4%)) de pacienți au fost neasigurați, asigurați – 42 (49,4±5,4%) de persoane. Printre

bolnavii cu cultură rezistentă au predominat (92 (65,2±4,0%)) persoanele neasigurate, cu poliță medicală au fost 49 (34,8±4,0%) de persoane. Majoritatea bolnavilor din eșantionul de studiu n-au avut asigurare medicală obligatorie, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,05$.

Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză reprezintă contactul tuberculos. S-a stabilit că în lotul de control la pacienții cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil contact cu bolnavii de tuberculoză s-a înregistrat în 39 (50±5,7%) de cazuri, a predominat contactul TB apropiat față de cel intradomiciliar. În eșantionul de studiu mai puțini bolnavi au fost în contact cu bolnavi TB – 25 (29,4±4,9%) de cazuri cu Xpert rezistent și 68 (48,2±4,2%) de cazuri cu cultură rezistentă. Similar eșantionului de control au predominat persoanele din contact apropiat, mai mult de 1/2 au fost în contact la locul de lucru, cu prieteni și al. Analiza statistică a contactului tuberculos a demonstrat că pragul de semnificație nu a fost atins, $p > 0,05$, astfel contactul TB este un factor de risc relevant în dezvoltarea TB, fiind prezent în toate eșantioanele aproape în măsură egală (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Caracteristica epidemiologică a pacienților cu tuberculoză pulmonară

Contact TB	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Contact TB:	39(50±5,7)	25(29,4±4,9)	68(48,2±4,2)	<0,05	<0,05	>0,05
Contact intradomiciliar	14 (35,9±7,7)	11 (44±9,9)	27(39,7±5,9)	>0,05	>0,05	>0,05
Contact apropiat	25 (64,1±7,7)	14 (56±9,9)	41 (60,3±5,9)	>0,05	>0,05	>0,05

După contactul cu bolnavi de tuberculoză activă riscul major de a dezvolta tuberculoză există în primii 3 ani. În perioada dată 10% dintre persoanele din contact TB dezvoltă TB activă. Conform datelor obținute în primii 3 ani după contact TB s-au îmbolnăvit 5 (13%) bolnavi din eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil. În eșantionul cu Xpert rezistent aproape la 1/2 (13 (52%)) dintre bolnavi TB s-a dezvoltat în primii 3 ani după contact. În eșantionul cu cultură rezistentă s-au îmbolnăvit în primii 3 ani după contact 22 (32%) de pacienți. Contactul intradomiciliar reprezintă o persoană, care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte sau mai multe nopți, sau perioade frecvente, sau prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent. Analizând datele contactului intradomiciliar, care a constituit 14 (17,9±4,3%) cazuri, s-a constatat, că pentru 8 pacienți din eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil cea mai frecventă sursă de infecție au fost părinții (mama a fost sursa în

2 cazuri, tata în 6 cazuri), 3 bolnavi au contactat cu frați, cu alte rude – 2 și o persoană cu bunel. În eșantionul cu Xpert rezistent în contact intradomiciliar au fost 11 (12,9±3,6%) pacienți, dintre ei 2 au contactat cu mama, 5 – cu tata, ca sursa de infecție au fost frați în 3 cazuri și o persoană a fost în conact cu alte rude. În eșantionul cu cultură rezistentă 27 (19,1±3,3) de bolnavi au avut contact intradomiciliar, cu mama – 4 persoane, cu tata – 9 cazuri, cu frați – 12 pacienți, iar la 4 bolnavi sursa de infecție au fost alte rude (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Repartizarea bolnavilor conform contactului intradomiciliar

Contact intradom(CI)	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
CI:	14(17,9±4,3)	11(12,9±3,6)	27(19,1±3,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Mama	2(14,3±9,4)	2(18,2±11,6)	4(14,8±6,8)	>0,05	>0,05	>0,05
Tata	6(42,9±13,2)	5(45,5±15)	9(33,3±9,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Frați	3(21,4±11)	3(27,3±13,4)	12(44,4±9,6)	>0,05	>0,05	>0,05
Alte rude	3(21,4±9,4)	1(9,1±8,7)	4(14,8±6,8)	>0,05	>0,05	>0,05

Din Tabelul 3.7 s-a constatat, că pentru majoritatea pacienților din contact intradomiciliar din eșantioanele cu Xpert sensibil și rezistent sursa de unfeecție a fost tata, iar în eșantionul cu cultură rezistentă sursa majoritară au fost frații.

Locul unde se află sursa de infecție și contactii reprezintă un focar de tuberculoză. Există diverse clasificări ale focarelor de tuberculoză (focar de deces, focar dublu, focar MDR, focar XDR). În funcție din ce tip de focar provine pacientul este posibil de presupus evoluția tuberculozei. Conform datelor din studiu s-a remarcat, că în eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil cele 14 focare de tuberculoză au inclus 3 focare de deces și 6 focare duble. În eșantionul de studiu cu rezultatul Xpert rezistent din focare de deces au fost 9 persoane, din focare duble – 4 pacienți, 10 bolnavi au fost din focare MDR și o persoană din focar XDR. La pacienții cu cultură rezistentă din focare de deces au provenit 18 persoane, din focare duble – 13 cazuri, 27 de bolnavi au trăit în focare MDR (Figura 3.1).

În eșantionul de studiu cu rezultatul Xpert rezistent 10 bolnavi au fost din focare MDR și o persoană din focar XDR. La pacienții cu cultură rezistentă 27 de bolnavi au trăit în focare MDR. Astfel la pacienții din eșantionul de studiu cu rezultatul culturii rezistente mai frecvent a fost satbilită sursa de infecție care a suferit de tuberculoza multidrogrezistentă. Lipsa în acest eșantion contactului cu bolnavii de TB XDR se explică prin faptul că în anii 2010-2012 când a fost colectat eșantion definiția de TB XDR nu a fost introdusă în clasificarea spectrului de rezistență.

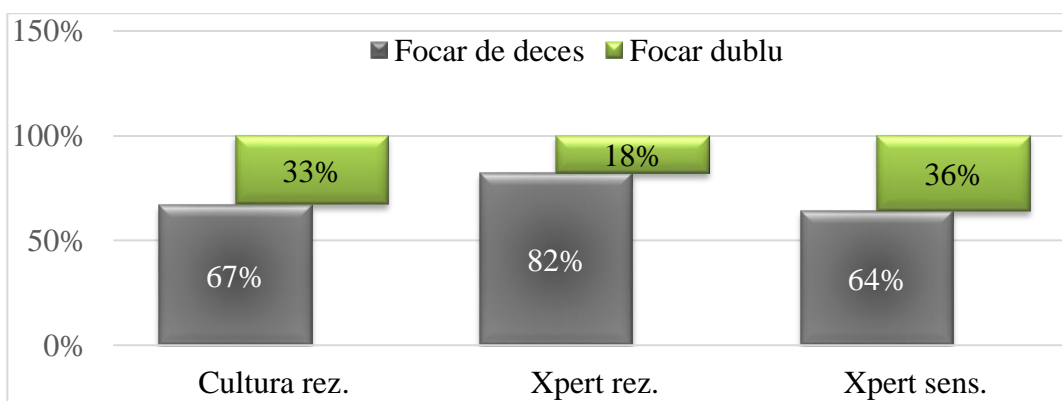


Figura. 3.1. Focare tuberculoase.

Contact apropiat reprezintă o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, locul de muncă, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent. În eșantionul cu Xpert sensibil 11 persoane au contactat în penitenciar, 8 – la locul de muncă și 6 (24%) au fost în contact cu prieteni. La pacienții cu Xpert rezistent din 14 (16,5±4,0%) persoane cu contact apropiat 13 au avut contact în penitenciar și un pacient a fost în contact cu prieteni. La pacienții cu cultură rezistentă similar contactul apropiat majoritar s-a constatat în penitenciar – 28 de persoane, 8 – cu prieteni și 5 bolnavi au contactat cu persoanele TB la locul de muncă (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Contact apropiat

Contact apropiat(CA)	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
CA	25 (32,1±5,3)	14 (16,5±4,0)	41 (29,1±3,8)	<0,05	<0,05	>0,05
La lucru	8 (32±9,3)	-	5 (12,2±5,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Cu prieteni	6 (24±8,5)	1 (7,1±6,9)	8 (19,5±6,2)	>0,05	>0,05	>0,05
În detenție	11 (44±9,9)	13 (92,9±6,9)	28 (68,3±7,3)	<0,05	<0,05	<0,05

Din datele Tabelului 3.8 relatăm, că 1/3 dintre pacienții eșantioanelor cu Xpert sensibil și cultură rezistentă au fost în contact apropiat cu bolnavi de tuberculoză. Majoritatea persoanelor din cele 3 eșantioane au contactat în penitenciare.

Analizând datele despre migrația pacienților incluși în studiu, am stabilit, că fenomenul migrației este practic egal răspândit în toate eșantioanele cercetate. Astfel, pragul de semnificație statistică nu a fost atins. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.9. Factorii de risc: detenția în anamneză a fost mai mult caracteristică pacienților eșantioanelor de studiu, consumul abuziv de

alcool a fost răspândit la pacienți din toate eșantioanele, etiliști cronici au fost prezenți numai în eșantionul de studiu la bolnavi cu TB MDR, astfel atingând valori semnificative la efectuarea analizei statistice, $p < 0,001$ (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Repartizarea cazurilor conform factorilor de risc

Grupuri de risc	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Migranți	12 (15,4±4,1)	10 (11,8±3,5)	14 (9,9±2,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Foști deținuți	11 (14,1±3,9)	13 (15,3±3,9)	28 (19,9±3,4)	>0,05	>0,05	>0,05
Fumători	48 (61,5±5,5)	63 (74,1±4,8)	117 (83±3,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Alcoolism habitual	32 (41±5,6)	38 (44,7±5,4)	81 (57,4±4,1)	>0,05	>0,05	<0,05
Etilism cronic	-	9 (10,6±3,3)	17 (12,1±2,7)	>0,05	<0,05	<0,05
UDI	1 (1,3±1,3)	4 (4,7±2,3)	3 (2,1±1,2)	>0,05	>0,05	>0,05

Prezența deprinderilor nocive la persoane reprezintă un risc pentru a dezvolta tuberculoza. Analizând prezența viciilor la pacienții eșantionului de control, am stabilit că 1/3 (27 (34,6±5,4%)) dintre bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil nu au avut deprinderi nocive. Majoritatea (65,4%) bolnavilor eșantionului de control au fost fumători, consumatori de alcool în exces. În eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil 1/4 (19 (24,4±4,9%)) dintre bolnavi au avut alcoolism habitual, 16 (20,5±4,6%) persoane – fumători activi, 15 (19,2±4,4%) erau și fumători, și consumatori de alcool în exces, o persoană (1,3±1,3%) utiliza droguri intravenoase și fuma. S-a remarcat, că 1/3 dintre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert sensibil n-au avut nicio deprindere nocivă, majoritatea bolnavilor din acest lot consumau alcool în exces. În ambele eșantioane de studiu fără vicii au fost numai 10 (11,8±3,5%) persoane cu rezultat Xpert rezistent și 16 (11,3±2,7%) – cu cultură rezistentă. Majoritatea (31 (36,5±5,2%) și 55 (39±4,1%), respectiv) și fumau, și consumau alcool în exces, urmați de fumători – 25 (29,4±4,9%) de persoane din eșantionul cu Xpert rezistent și 43 (30,5±3,9%) de pacienți cu cultură rezistentă. În eșantionul cu Xpert rezistent consumatori habituali de alcool au fost 15 (17,6±4,1%) bolnavi și câte un (1,2±1,2%) pacient a fost fumător și utilizator de droguri intravenoase, consumator abuziv de alcool și utilizator de droguri intravenoase, fumător+alcoolic habitual+ utilizator de droguri intravenoase. În eșantionul cu cultură rezistentă – 43 (30,5±3,9%) de fumători, urmați de 24 (17±3,2%) de alcoolici habituali, câte o (0,7±0,7%) persoană cu diferite asocieri (fumător și utilizator de droguri intravenoase, fumător+alcoolic habitual+utilizator de droguri intravenoase). Prezența deprinderilor vicioase crește proporțional de la eșantionul de control până la eșantionul

de studiu, subliniind că persoanele cu TB MDR sunt majoritar din categoriile social vulnerabile cu diverse vicii.

Încă un factor de risc important pentru dezvoltarea tuberculozei active este prezența patologiilor asociate. Studiind datele obținute în cercetare, s-a stabilit că în eșantionul de control au predominat pacienții cu diferite comorbidități: în lotul cu rezultatul Xpert sensibil – 58 (74,3%) de bolnavi. Ponderea mare a persoanelor cu comorbidități se explică prin faptul că ei au fost depistați preponderent profilactic. Persoanele cu diferite patologii asociate formează grupurile de risc înalt de îmbolnăvire TB sau grupurile care necesită vigilență sporită privind tuberculoza. Ei sunt investigați o dată în an obligatoriu prin examen radiologic. Cele mai frecvente patologii asociate înregistrate la pacienții eșantionului de control (cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil) sunt maladiile aparatului respirator (35 (44,9±5,6%) de bolnavi), urmate în ordine descrescândă de patologia tractului gastrointestinal – 28 (35,9±5,4%) de cazuri, bolile aparatului cardiovascular – 18 (23,1±4,8%) pacienți, patologia sistemului urogenital – 10 (12,1±3,7%) persoane, diabetul zaharat – 9 (11,5±3,6%) cazuri, cu infecție HIV au fost 2 (2,6±1,8%) persoane și 6 (7,7±3,0%) bolnavi au suportat alte patologii, ca neoplasme cu diferite localizări, tromboflebită, artrită reumatoidă, gută, patologia aparatului osteo-articular, cataractă. În eșantionul de studiu cele mai frecvente comorbidități au fost patologiile tractului gastrointestinal – 36 (42,4±5,4%) de pacienți cu rezultatul Xpert rezistent și 45 (31,9±3,9%) de bolnavi cu cultură rezistentă. Analizând statistic datele obținute, remarcăm că pragul de semnificație statistică a fost atins în grupul cu patologii psihice și ale sistemului cardiovascular. Majoritatea pacienților atât cu TB sensibilă, cât și cu TB MDR au suferit de diverse patologii asociate (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Patologiile asociate

Comorbidități	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Sist. resp.	35 (44,9±5,6)	31 (36,5±5,2)	39 (27,7±3,8)	>0,05	>0,05	<0,05
Pat. tr. gastroint.	28 (35,9±5,4)	36 (42,4±5,4)	45 (31,9±3,9)	>0,05	>0,05	>0,05
DZ	9 (11,5±3,6)	12 (14,1±3,8)	7 (5±1,8)	<0,05	>0,05	<0,05
HIV	2 (2,6±1,8)	4 (4,7±2,3)	1 (0,7±0,7)	>0,05	>0,05	>0,05
Maladiile psihice	-	8 (9,4±3,2)	3 (2,1±1,2)	<0,05	<0,05	>0,05
Pat. sist. cardiovas.	18 (23,1±4,8)	33 (38,8±5,3)	26 (18,4±3,3)	<0,05	<0,05	>0,05
Pat. ap. urogen.	10 (12,1±3,7)	14 (16,5±4,0)	18 (12,8±2,8)	>0,05	>0,05	>0,05
Altele	6 (7,7±3,0)	16 (18,8±4,2)	26 (18,4±3,3)	>0,05	<0,05	<0,05

Cele mai frecvente patologii asociate întâlnite în eșantionul de studiu au fost maladiile aparatului respirator, în rândul acestor maladii predominau BPOC (cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 34 (97,1±2,8%) de persoane, cu Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent – 22 (71±8,2%) de cazuri, cu cultură rezistentă – 35 (89,7±4,9%) de bolnavi), cu astm bronșic s-au înregistrat 1 (2,9±2,8%) pacient în eșantionul cu Xpert sensibil, 4 (12,9±6,0%) cazuri cu Xpert rezistent și 2 (5,1±3,5%) pacienți din cei cu cultură rezistentă. Bronșiectaziile s-au constatat la 5 (16,1±6,6%) persoane din eșantionul cu Xpert rezistent și 2 (5,1±3,5%) bolnavi TB cu rezultatul culturii rezistente, datele obținute nu au atins pragul de semnificație statistică, $p > 0,05$.

Patologiile tractului gastrointestinal s-au plasat pe locul II, în randamentul comorbidităților întâlnite la pacienți cu tuberculoză din eșantionul de control și pe locul I la bolnavi din eșantionul de studiu. Majoritatea (11 (39,3±9,2%) cazuri cu rezultat Xpert sensibil, 22 (61,1±8,1%) de pacienți cu Xpert rezistent și 18 (40±7,3%) bolnavi cu cultură rezistentă) au suferit de gastrită cronică. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF sensibil datele s-au repartizat în felul următor: 6 (21,4±7,8%) persoane cu hepatită virală, 5 (17,9±7,2%) pacienți au suferit de colecistită cronică și câte 3 (10,7±5,8%) cazuri au fost constatate cu pancreatite și colecistite cronice. Printre pacienții cu rezultatul Xpert rezistent 8 (22,2±6,9%) bolnavi au suferit de colecistită cronică, 3 (8,3±4,6%) – de hepatită virală, 2 (5,6±3,8%) – cu pancreatită cronică și un (2,8±2,7%) pacient cu boala ulceroasă a stomacului. În eșantionul cu cultură rezistentă 10 (22,2±6,2%) pacienți au suferit de colecistită cronică, 7 (15,6±5,4%) bolnavi au avut pancreatită cronică, la 5 (11,1±4,7%) pacienți s-au constatat hepatite virale, 4 (8,9±4,2%) persoane au suferit de boală ulceroasă a stomacului, 1 (2,2±2,2%) bolnav a fost cu colită nespecifică. Datele obținute n-au atins pragul de semnificație statistică, $p > 0,05$.

Maladiile sistemului cardiovascular au fost evidențiate în eșantioanele incluse în cercetare, fiind prezentate următoarele unități nosologice. Cea mai răspândită patologie printre bolnavii eșantioanelor cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, Xpert rezistent și cultură rezistentă s-a constatat a fi hipertensiunea arterială – 9 (50±11,8%), 17 (51,5±8,7%) și 15 (57,7±9,7%) cazuri, respectiv, insuficiența cardiacă – 4 (22,2±9,8%), 5 (15,1±6,2%) și 2 (7,7±5,2%) pacienți, cu angor pectoral s-au înregistrat 2 (11,1±7,4%), 4 (12,1±5,7%) și 5 (19,2±7,7%) bolnavi, aritmia s-a constatat în 2 (11,1±7,4%), 4 (12,2±5,7%) și 1 (3,8±3,8) cazuri, 1 (5,6±5,4%), 4 (12,2±5,7%) și 1 (3,8±3,8%) persoane corespunzător au suferit de cardiomiopatie ischemică, $p > 0,05$.

Diabetul zaharat este problema majoră pentru bolnavii de tuberculoză. Datorită diabetului evoluția tuberculozei devine mult mai severă, că o consecință se micșorează eficacitatea tratamentului la diabetici cu tuberculoză. Majoritatea (6) pacienților diabetici din eșantionul cu

rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au suferit de DZ tip II, iar 3 bolnavi au avut DZ tip I. Printre pacienții eșantionului de studiu cu rezultat Xpert rezistent s-au constatat 12 diabetici, dintre ei 9 au suferit de DZ tip II, 3 persoane – de DZ tip I. În eșantionul cu cultură rezistentă din 7 persoane diabetice 6 au avut DZ de tip II și o persoană DZ de tip I.

Luând în considerare că comorbiditățile sunt un fenomen frecvent la bolnavii atât ai eșantionului de control, cât și ai eșantionului de studiu, a fost cercetată asocierea patologiilor. Conform datelor obținute s-a constatat, că în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat (31 (39,7±5,5%)) pacienții cu 2 patologii, de o singură patologie au suferit 13 (16,7±4,2) bolnavi, 3 patologii au avut 8 (10,3±3,4%) pacienți și la 6 (7,7±3,0%) pacienți au fost prezente mai mult de 3 patologii. În eșantionul de studiu majoritar pacienții au suferit de o patologie asociată (38 (44,7±5,4%) de cazuri cu rezultat Xpert rezistent și 47 (33,3±4,0%) de cazuri cu cultură rezistentă), urmați de persoanele care au suferit de 2 comorbidități – 19 (22,4±4,5%) și 14 (9,9±2,5%) bolnavi corespunzător. Datele s-au dovedit a fi statistic veridice ($p < 0,05$) în majoritatea cazurilor (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Repartizarea cazurilor conform asocierii patologiilor

Asocierea patologiilor	Xpert sens.(1)	Xpert 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%)			
Fără patol.	20 (25,6±4,9)	16 (18,8±4,2)	72 (51,1±4,2)	<0,05	>0,05	<0,05
1 patolog.	13 (16,7±4,2)	38 (44,7±5,4)	47 (33,3±4,0)	<0,05	<0,05	<0,05
2 patolog.	31 (39,7±5,5)	19 (22,4±4,5)	14 (9,9±2,5)	<0,05	<0,05	<0,05
3 patolog.	8 (10,3±3,4)	8 (9,4±3,2)	6 (4,3±1,7)	<0,05	<0,05	<0,05
>3 patolog.	6 (7,7±3,0)	4 (4,7±2,3)	2 (1,4±1,0)	<0,05	<0,05	<0,05

Comorbiditățile au predominat în rândul pacienților eșantionului de studiu, astfel este explicată evoluția comparativ severă a TB MDR. Rata patologiilor asociate mai mică în eșantionul cu cultură rezistentă, în comparație cu eșantionul cu Xpert rezistent se atestă datorită criteriilor stricte de selecție în cohorta DOTS Plus în anii 2010-2012.

Pentru aprecierea factorilor de risc și influența lor asupra dezvoltării tuberculozei active a fost folosit Raportul Probabilității (RP). Când RP este egal cu 1 factorul nu influențează la apariția patologiei. $RP > 1$ denotă despre prezența legăturii directe dintre factorul de risc și patologie, el sporește probabilitatea apariției patologiei. $RP < 1$, atunci factorul de risc nu influențează asupra dezvoltării maladiei, are legătură indirectă. 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. Intervalul de încredere și mărimea lui arată, că legătura identificată între factor și dezvoltarea patologiei este statistic concludentă, $p < 0,05$.

Tabelul 3.12. Raportul Probabilității (RP)

Factori de risc	RP	ÎI 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

Prezența antecedentelor medicale în anamneza pacienților cu tuberculoză conduce în majoritatea cazurilor la scăderea toleranței la tratament antituberculos. În eșantionul de control aproximativ 10% dintre bolnavi au avut anamneza medicală agravată. În trecut au suportat diverse intervenții chirurgicale 4 ($5,1 \pm 2,5\%$) persoane din eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF sensibil, 10 ($11,8 \pm 3,5\%$) pacienți cu rezultatul Xpert rezistent și 17 ($12,1 \pm 2,7\%$) persoane din eșantionul cu cultură rezistentă. Traumatisme cranio-cerebrale în antecedente s-au constatat la ($3,8 \pm 2,2\%$) persoane din eșantionul de control, în eșantionul de studiu de traumatisme cranio-cerebrale au suferit 5 ($5,9 \pm 2,6\%$) și 14 ($9,9 \pm 2,5\%$) persoane, respectiv. Au suportat infarct miocardic 2 ($2,4 \pm 1,7\%$) pacienți numai din eșantionul cu rezultatul Xpert rezistent.

Anamneza alergologică a pacientului prezintă importanță pentru evitarea apariției reacțiilor adverse, în special celor alergice. În total, 16 ($9,3 \pm 4,7\%$) pacienți ai eșantionului de control au avut statutul alergic compromis. Alergia alimentară s-a constatat la 3 ($3,8 \pm 2,2\%$) persoane ale eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. În rândul pacienților eșantionului de studiu mai mulți bolnavi au suferit de alergii alimentare; 6 ($7,1 \pm 2,8\%$) persoane cu rezultatul Xpert rezistent și 9 ($6,4 \pm 2,1\%$) persoane cu cultură rezistentă. Alergia medicamentoasă s-a constatat la o ($1,2 \pm 1,2$) persoană din grupul cu rezultatul Xpert rezistent și 4 ($2,8 \pm 1,4\%$) pacienți cu cultură rezistentă.

Screeningul simptomaticilor sau depistarea pasivă este calea principală de depistare a bolnavilor de tuberculoză în Republica Moldova. Prin screeningul sistematic sau pe calea de depistare activă sunt identificate persoanele care fac parte din grupurile de risc înalt TB, grupurile care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și categoriile periclitante. În eșantionul de

control la pacienții cu Xpert poz/RIF sensibil majoritatea (40 (51,3±5,7%)) persoanelor au fost depistate activ și 38 (48,7±5,7%) – pe calea pasivă. În eșantionul de studiu a predominat calea pasivă de depistare. În eșantionul cu Xpert rezistent 68 (80±4,3%) de pacienți au fost depistați pe calea pasivă, 17 (20±4,3%) cazuri – pe calea activă. În eșantionul cu cultură rezistentă, de asemenea, majoritatea (106 (75,2±3,6%)) bolnavilor au fost identificați pasiv, prin adresare, 35 (24,8±3,6%) de 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, s-a constatat veridicitatea statistică a datelor obținute (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Calea de depistare a pacienților cu tuberculoză pulmonară

Depis-tare	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Activă	40 (51,3±5,7)	17 (20±4,3)	35 (24,8±3,6)	>0,05	<0,05	< 0,05
Pasivă	38 (48,7±5,7)	68 (80±4,3)	106 (75,2±3,6)	>0,05	<0,05	< 0,05

Din Tabelul 3.13 relatăm că în eșantionul de control jumătate dintre pacienți au fost depistați prin calea activă, iar printre bolnavii eșantioanelor de studiu a predominat depistarea pasivă, prin adresare, ce explică procesele extinse în faza de distrucție majoritar prezente în rândul pacienților cu TB MDR.

Confrom datelor obținute, prezentate în Tabelul 3.14, s-a stabilit durata de la apariția semnelor clinice până la adresarea la medic. Majoritatea bolnavilor cu tuberculoză sensibilă s-au adresat la medic în perioada până la 3 luni. Din eșantionul de control cu rezultatul Xpert sensibil majoritatea pacienților (20 (52,7±8,1%)) s-au adresat la medic în perioada 1-3 luni, până la o lună – 7 (18,4±6,3%) bolnavi, peste 3 luni – 11 (28,9±7,4%) bolnavi. În eșantionul de studiu cu rezultatul Xpert rezistent predominau (16 (23,5±5,1%)) pacienții care s-au adresat la medic peste 3 luni de la apariția semnelor clinice, 5 (7,4±3,2%) persoane s-au adresat până la o lună de la debutul manifestărilor clinice și 47 (69,1±5,6%) de bolnavi în perioada de la o lună până la 3 luni. În eșantionul cu cultură rezistentă, similar cu eșantionul de control, majoritatea (67 (63,2±4,7%)) pacienților s-au adresat la medic de la o lună până la 3 luni de la debutul semnelor clinice, 25 (23,6±4,1%) de persoane – tardiv peste 3 luni și 14 (13,2±3,3%) bolnavi au solicitat asistență medicală până la o lună de la apariția semnelor clinice. Datele au fost statistic veridice pentru perioadele până la o lună și 1-3 luni, printre eșantioanele de control și de studiu cu rezultatul Xpert rezistent. Mai mult de jumătate dintre pacienți atât cu TB sensibilă, cât și cu 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 1/3 dintre bolnavi cu TB sensibilă și 1/4 dintre pacienții cu TB MDR. Adresarea

tardivă contribuie la evoluția mai severă a procesului TB și la eficacitatea redusă a tratamentului (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Durata de la apariția semnelor clinice până la adresarea la medic

Durata până la adresare	Xpert sens. (1)	Xpert rez. (2)	Cultura rez. (3)	p _{2/3}	p _{1/2}	p _{1/3}
	n= 38 (P±ES%)	n= 68 (P±ES%)	n= 106 (P±ES%)			
Până la o lună	7 (18,4±6,3)	5 (7,4±3,2)	14 (13,2±3,3)	>0,05	< 0,05	>0,05
1 lună – 3 luni	20 (52,7±8,1)	47 (69,1±5,6)	67 (63,2±4,7)	>0,05	< 0,05	>0,05
>3 luni	11 (28,9±7,4)	16 (23,5±5,1)	25 (23,6±4,1)	>0,05	>0,05	>0,05

Conform PCNT, cazurile de tuberculoză sunt repartizate după oportunitatea depistării. Cazurile precoce sunt considerate complex tuberculos primar fără complicații, tuberculoză pulmonară nodulară fără complicații și fără distrucție, tuberculoză infiltrativă fără complicații și fără distrucții. Cazurile depistate întârziat sunt următoarele: complex tuberculos primar cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, cavernă primară, pneumonie cazeoasă), tuberculoză nodulară, infiltrativă, diseminată, cu prezența distrucției pulmonare. Tuberculoza fibrocavitară, tuberculoza diseminată cu caverne constituite, formele de tuberculoză cu evoluție acută (pneumonia cazeoasă, tuberculoza miliară, meningita) sunt cazurile depistate tardiv.

Eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil preponderent a fost format din cazurile depistate întârziat – 58 (74,5±4,9%) de persoane, urmate de cele care au fost depistate precoce – 19 (24,3±4,9%) pacienți, 1 (1,3±1,3%) pacient a fost depistat tardiv. Similar au fost repartizate cazurile în eșantionul de studiu (Xpert rezistent și cultură rezistentă). Au predominat (67 (78,8±4,4%) și 137 (97,2±1,4%), respectiv) pacienții identificați cu întârziere, câte 3 ((3,5±2,0%) și (2,1±1,2%)) cazuri s-au depistat tardiv. Cazurile depistate precoce au prevalat în eșantionul cu Xpert rezistent în comparație cu eșantionul cu cultură rezistentă (15 (17,6±4,1%) vs 1 (0,7±0,7%) pacient, corespunzător). Datele au fost statistic concludente (p<0,001) pentru cazurile depistate precoce și întârziat (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Oportunitatea depistării cazurilor

Oportunitatea	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Precoce	19 (24,4±4,9)	15 (17,7±4,1)	1 (0,7±0,7)	< 0,001	>0,05	< 0,001
Întârziat	58 (74,5±4,9)	67 (78,8±4,4)	137 (97,2±1,4)	< 0,001	>0,05	< 0,001
Tardiv	1 (1,3±1,3%)	3 (3,5±2,0)	3 (2,1±1,2)	>0,05	>0,05	>0,05

Aproape 1/2 dintre pacienții eșantionului de control și majoritatea bolnavilor eșantionului de studiu au fost inițial diagnosticați eronat cu altă patologie – „masca” TB. Aceasta se explică prin faptul că diagnosticul diferențial al tuberculozei este foarte dificil. Cea mai frecvent identificată „mască” TB a fost cea pneumonică – 9 (23,7±6,9%) cazuri cu Xpert sensibil, 17 (25±5,3%) bolnavi din eșantionul cu Xpert rezistent și 23 (21,7±4,0%) de bolnavi cu cultură rezistentă, „masca” bronșitică s-a identificat la 6 (15,8±5,9%) pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv /RIF sensibil, 16 (23,5±5,1%) cazuri cu Xpert rezistent și 7 (6,6±2,4%) bolnavi din grupul cu cultură rezistentă. Cu infecție virală acută au fost diagnosticați 4 (10,5±5,0%), 9 (13,2±4,1%) și 18 (17±3,6%) pacienți, respectiv. „Masca” hemoptoică a fost depistată numai la pacienții din eșantionul cu TB MDR, la 2 (2,9±2,0) bolnavi cu rezultatul Xpert rezistent și 1 (0,9±0,9) pacient cu rezultatul culturii rezistente. Datele n-au atins pragul de semnificație statistică, astfel este necesar de a remarca faptul că diagnosticul diferențial atât al tuberculozei sensibile, cât și al tuberculozei MDR este destul de dificil (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. „Măștile” tuberculozei

„Masca”	Xpert sens. (1) n=78(P±ES%)	Xpert rez. (2) n=85(P±ES%)	Cultura rez. (3) n=141(P±ES%)	p _{2/3}	p _{1/2}	p _{1/3}
„Masca”	38 (48,7±5,7)	68 (80±4,3)	106 (75,2±3,6)	>0,05	<0,05	<0,05
Gripală	4 (10,5±5,0)	9 (13,2±4,1)	18 (17±3,6)	>0,05	>0,05	>0,05
Pneumon.	9 (23,7±6,9)	17 (25±5,3)	23 (21,7±4,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Bronșit.	6 (15,8±5,9)	16 (23,5±5,1)	7 (6,6±2,4)	<0,05	>0,05	>0,05
Hemopt.	-	2 (2,9±2,0)	1 (0,9±0,9)	>0,05	>0,05	>0,05
Laring.	2 (5,2±3,6)	3 (4,4±2,5)	2 (1,9±1,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Altele	4 (10,5±5,0)	2 (2,9±2,0)	5 (4,7±2,1)	>0,05	>0,05	>0,05

Conform datelor Tabelului 3.16 s-a constatat, că toți pacienții eșantioanelor prezentate, care au fost depistați prin adresare inițial au fost diagnosticați eronat cu altă patologie, ce denotă importanța diagnosticului diferențial al tuberculozei și neglijența problemei tuberculozei de către medicii din rețeaua asistenței primare.

În eșantioanele de control și de studiu au predominat pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, urmați de bolnavii de tuberculoză pulmonară diseminată. Un singur (1,3±1,3%) pacient cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a fost depistat cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară. În eșantionul cu rezultat Xpert rezistent și cultură rezistentă al pacienților cu TB pulmonară fibro-cavitară au fost 3 (3,5±2,0%) și 2 (1,4±1,0%) cazuri, respectiv. Apreciind analiza statistică, s-a constatat că pragul de semnificație statistică nu a fost atins, ceea ce denotă similitudinea eșantioanelor, fapt ce asigură comparabilitatea lor (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Formele clinice ale tuberculozei

Formele	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
TPI	72 (92,3±3)	79 (93±2,8)	132 (93,6±2,1)	>0,05	>0,05	>0,05
TPN	-	-	1 (0,7±0,7)	>0,05	-	>0,05
TPD	5 (6,4±2,8)	3 (3,5±2,0)	5 (3,5±1,6)	>0,05	>0,05	>0,05
TPF	1 (1,3±1,3)	3 (3,5±2,0)	2 (1,4±1,0)	>0,05	>0,05	>0,05

Notă: TPI – tuberculoză pulmonară infiltrativă, TPN – tuberculoză pulmonară nodulară, TPD – tuberculoză pulmonară diseminată, TPF – tuberculoză pulmonară fibro-cavitară.

Cel mai frecvent complicațiile s-au constatat la pacienții eșantionului cu cultură rezistentă: hemoptizie – 18 (12,8±2,8%) cazuri, hemoragii – 7 (5±1,8%) cazuri, pleurezii – 21(14,9±3,0%) de cazuri, atelectazii – la 5 (3,5±1,6%) pacienți, TB s-a complicat cu meningită la 2 (1,4±1,0%) bolnavi și 4 (2,8±1,4%) pacienți au avut pneumotorax spontan. În eșantionul cu Xpert rezistent, de asemenea, s-au înregistrat complicații frecvente, cele mai des întâlnite au fost: pleureziile – 14 (16,5±4,0%) cazuri, hemoptiziile – 7 (8,2±3,0%) cazuri. Comparând eșantioanele, s-a menționat: au predominat procesele TB complicate în rândul pacienților cu rezultatul culturii rezistente, cea mai frecventă complicație – pleurezia TB, ponderea sporită a complicațiilor severe, ca hemoragia pulmonară, pneumotoraxul spontan, meningita TB, s-a atestat la pacienții cu cultură rezistentă (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Complicațiile TB

Complicații	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
hemoptizie	8 (10,3±3,4)	7 (8,2±3,0)	18 (12,8±2,8)	>0,05	<0,05	>0,05
hemoragie	1 (1,3±1,3)	2 (2,4±1,6)	7 (5±1,8)	>0,05	>0,05	>0,05
pleurezie	9 (11,5±3,6)	14 (16,5±4,0)	21 (14,9±3,0)	>0,05	>0,05	>0,05
atelectazie	4 (5,1±2,5)	1 (1,2±1,2)	5 (3,5±1,6)	>0,05	>0,05	>0,05
TB bronh.	1 (1,3±1,3)	1 (1,2±1,2)	3 (2,1±1,2)	>0,05	>0,05	>0,05
meningită	-	1 (1,2±1,2)	2 (1,4±1,0)	>0,05	>0,05	>0,05
pneumotorax	1 (1,3±1,3)	2 (2,4±1,6)	4 (2,8±1,4)	>0,05	>0,05	>0,05

Modalitățile de debut clinic sunt variabile, mergând de la un debut asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, cu depistare ocazională sau întâmplătoare, până la un debut brusc (30-40%) cu hemoptizie (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. Majoritatea (61 (78,2±4,7%)) pacienților eșantionului de

control, la care tuberculoza a evoluat cu manifestări clinice, au avut debut insidios – clasic pentru TB. În eşantioanele de studiu, de asemenea, a predominat debutul insidios (42 (49,4±5,4%) și 80 (56,7±3,9%), respectiv), iar datorită proceselor pulmonare avansate și extinse, din cauza depistării întârziate s-a constatat și rata mare a altor variante de debut (acut, subacut). Datele sunt prezentate în Tabelul 3.19. Comparând eşantionul de control și eşantioanele de studiu, au fost constatate date statistic concludente.

Tabelul 3.19. Debutul manifestărilor clinice

Debut	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Acut	10 (12,8±3,8)	25 (29,4±4,9)	38 (27±3,7)	>0,05	<0,05	<0,05
subacut	7 (9±3,2)	18 (21,2±4,4)	23 (16,3±3,1)	>0,05	<0,05	<0,05
insidios	61 (78,2±4,7)	42 (49,4±5,4)	80 (56,7±3,9)	<0,05	<0,05	<0,05

Starea generală a bolnavului a reprezentat un criteriu de determinare a calității vieții. În lotul de control cu Xpert poz/RIF sensibil majoritatea pacienților la internare au fost în stare generală relativ satisfăcătoare (48 (61,5±5,5%) de bolnavi, respectiv). Starea de gravitate medie s-a stabilit la 25 (32,1±5,3%) de pacienți cu Xpert poz/RIF sensibil, 4 (5,1±2,5%) pacienți s-au aflat în stare gravă și în stare extrem de gravă s-a aflat 1 (1,3±1,3%) pacient cu rezultatul Xpert MTB poz/RIF sensibil. Datele au atins pragul de semnificație statistică, ceea ce denotă că gradul de deteriorare a stării generale este unul dintre criteriile definitorii ale severității tuberculozei pulmonare. În eşantionul de studiu cu rezultatul Xpert rezistent numărul pacienților în stare generală relativ satisfăcătoare și de gravitate medie a fost identic – 38 (44,7±5,4%) de cazuri. Ponderea pacienților în stare gravă și extrem de gravă nesemnificativ a predominat comparativ cu eşantionul de control. În eşantionul cu cultură rezistentă majoritatea (74 (52,5±4,2%)) bolnavilor au fost în stare generală de gravitate medie, aproximativ 1/4 dintre ei au fost în stare relativ satisfăcătoare, la 22 (15,6±3,1%) de pacienți s-a constatat stare generală gravă, ce reprezintă un număr de 2 ori mai mare în comparație cu numărul pacienților în stare gravă cu rezultatul Xpert rezistent și de 3 ori mai mare – cu pacienții din eşantionul cu Xpert sensibil. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.20.

Evaluând starea generală a pacienților la finele tratamentului, s-a constatat ameliorare considerabilă: stare generală satisfăcătoare au avut 73 (93,5±2,8%) de pacienți din eşantionul cu Xpert sensibil, în stare generală de gravitate medie s-au aflat 2 (2,6±1,8%) bolnavi și numai 2 (2,6±1,8%) bolnavi au rămas la finele tratamentului în stare generală gravă. Starea generală a pacienților eşantionului cu Xpert rezistent a fost similară cu pacienții din eşantionul de control, s-a atestat ameliorarea considerabilă la finele tratamentului. În eşantionul de studiu cu rezultatul

culturii rezistente 84 (59,6±4,1%) de pacienți au fost în stare satisfăcătoare, ponderea stării generale de gravitate medie și gravă a rămas considerabilă, iar numărul pacienților în stare extrem de gravă a crescut nesemnificativ. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.20.

Tabelul 3.20. Starea generală a pacienților cu tuberculoză pulmonară la internare și externare

i n t e r n. e x t e r.	Starea generală	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
	Rel. satisf.	48 (61,5±5,5)	38 (44,7±5,4)	33 (23,4±3,6)	>0,05	<0,05	<0,05
	Gr. medie	25 (32,1±5,3)	38 (44,7±5,4)	74 (52,5±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
	Gravă	4 (5,1±2,5)	6 (7,1±2,8)	22 (15,6±3,1)	>0,05	>0,05	<0,05
	Extr. gravă	1 (1,3±1,3)	3 (3,5±2,0)	12 (8,5±2,4)	>0,05	>0,05	<0,05
	Rel. satisf.	73 (93,5±2,8)	73 (85,9±3,8)	84 (59,6±4,1)	<0,001	<0,05	<0,05
	Gr. medie	2 (2,6±1,8)	6 (7,1±2,8)	23 (16,3±3,1)	<0,05	>0,05	<0,05
	Grava	2 (2,6±1,8)	3 (3,5±2,0)	16 (11,3±2,8)	<0,05	>0,05	<0,05
	Extr. gravă	1 (1,3±1,3)	3 (3,5±2,0)	18 (12,8±2,8)	>0,05	>0,05	<0,05

Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Toate semnele clinice caracteristice pentru tuberculoza pulmonară sunt divizate în două sindroame clinice: de intoxicație și bronho-pulmonar.

La începutul tratamentului la toți pacienții cu rezultatul Xpert poz/RIF sensibil au fost prezente diferite manifestări clinice ale sindromului de intoxicație. La majoritatea (45(57,7±5,6%)) pacienților eșantionului cu rezultatul Xpert poz/RIF sensibil expresivitatea sindromului de intoxicație a fost calificată ca ușor pronunțată, la 28 (35,9±5,4%) de pacienți sindromul de impregnare bacilară a fost moderat pronunțat, sindrom de intoxicație grav au avut 5 (6,4±2,8%) persoane. Aproape jumătate (44 (51,8±5,4%)) dintre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert poz/RIF rezistent au avut sindrom de intoxicație moderat pronunțat, 1/3 (32 (37,6±5,3%)) dintre bolnavi atestau intoxicație tuberculoasă ușoară, sindrom de intoxicație grav și multiple manifestări clinice s-au identificat la 9 (10,6±3,3%) persoane. În eșantionul cu cultură rezistentă, de asemenea, au predominat (74 (52,5±4,2%)) pacienții cu sindrom de intoxicație moderat pronunțat, cu impregnare bacilară ușoară s-au constatat 35 (24,8±3,6%) de bolnavi și aproape 1/4 (32 (22,7±3,5%) de cazuri) au avut intoxicație gravă (Tabelul 3.21).

După finalizarea tratamentului antituberculos s-a atestat ameliorarea sindromului de intoxicație la majoritatea pacienților în eșantionul de control și de studiu. Numai 1 (1,3±1,3%) pacient cu Xpert sensibil și 6 (7,1±2,8%) pacienți cu Xpert rezistent au rămas cu intoxicație severă,

sindrom de intoxicație moderat pronunțat s-a constatat la 3 (3,8±2,2%) persoane cu Xpert sensibil și 6 (7,1±2,8%) pacienți cu Xpert rezistent, ușor pronunțat – la 8 (10,3±3,4%) pacienți ai eșantionului cu rezultatul Xpert sensibil și la 14 (16,5±4,0%) persoane cu rezultatul Xpert poz/RIF rezistent. În eșantionul cu cultură rezistentă predominau pacienții cu ameliorarea sindromului de intoxicație, un număr semnificativ de bolnavi au rămas cu intoxicație pronunțată (16 (11,3±2,7%)) și moderată (18 (12,8±2,8%) cazuri), (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Sindromul de intoxicație la internare și la externare

Sindromul de intoxicație		Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Inter-Nare	ușor	45 (57,7±5,6)	32(37,6±5,3)	35 (24,8±3,6)	<0,05	<0,05	<0,05
	moder.	28 (35,9±5,4)	44(51,8±5,4)	74 (52,5±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
	grav	5 (6,4±2,8)	9 (10,6±3,3)	32 (22,7±3,5)	<0,05	>0,05	<0,05
Exter-Nare	ușor	8 (10,3±3,4)	14(16,5±4,0)	23 (16,3±3,1)	>0,05	>0,05	>0,05
	moder.	3 (3,8±2,2)	6 (7,1±2,8)	18 (12,8±2,8)	>0,05	>0,05	<0,05
	grav	1 (1,3±1,3)	6 (7,1±2,8)	16 (11,3±2,7)	>0,05	>0,05	<0,05

La inițierea tratamentului la toți pacienții eșantionului atât cu rezultatul Xpert sensibil, cât și cu rezultatele Xpert poz/RIF rezistent și cultură rezistentă au fost prezente diferite manifestări clinice bronho-pulmonare. La majoritatea (37 (47,4±5,7%)) pacienților eșantionului de control expresivitatea sindromului de intoxicație a fost ușor pronunțată. În eșantioanele de studiu a predominat sindromul bronho-pulmonar moderat (48 (56,5±5,4%) și 56 (39,7±4,1%) de cazuri). 1/3 dintre (44 (31,2±3,9%)) pacienții cu rezultatul culturii rezistente au avut sindrom bronho-pulmonar grav. După finalizarea tratamentului în eșantioanele cu Xpert sensibil și Xpert rezistent datele s-au repartizat similar. În eșantionul cu cultură rezistentă câte 1/3 (56 (39,7±4,1%) și 44 (31,2±3,9%)) dintre pacienți au avut sindrom bronho-pumonar moderat și grav după expresivitate. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.22.

Tabelul 3.22. Sindromul bronho-pulmonar la internare și la externare

Sindromul bronho-pulmonar		Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Inter-nare	ușor	37 (47,4±5,7)	25 (29,4±4,9)	41 (29,1±3,8)	>0,05	<0,05	<0,05
	moder.	34 (43,5±5,6)	48 (56,5±5,4)	56 (39,7±4,1)	<0,05	<0,05	>0,05
	grav	7 (8,8±3,2)	12 (14,1±3,8)	44 (31,2±3,9)	<0,05	>0,05	<0,05
Exter-nare	ușor	9 (11,5±3,6)	18 (21,2±4,4)	27 (19,1±3,3)	>0,05	<0,05	<0,05
	moder.	2 (2,6±1,8)	7 (8,2±3,0)	15 (10,6±2,6)	>0,05	>0,05	<0,05
	grav	2 (2,6±1,8)	5 (5,9±2,6)	16 (11,3±2,7)	>0,05	>0,05	<0,05

Pacienții eșantionului de control și de studiu au atestat diverse semne clinice la începutul tratamentului. Cele mai frecvente simptome clinice în eșantionul de control au fost fatigabilitatea și tusea uscată, urmate în ordinea descrescândă de așa manifestări clinice, ca subfebrilitatea, transpirații nocturne, anorexia. În eșantioanele de studiu cu rezultatul Xpert rezistent și cu cultură rezistentă majoritatea pacienților au avut diverse manifestări clinice, în comparație cu eșantionul de control. Este necesar de a menționa, că în eșantionul cu cultură rezistentă au fost prezente diferite semne clinice și, de asemenea, la mai mulți pacienți s-au constatat simptomele severe, ca dispneea, durerea toracică, sputa hemoptoică. Semnele clinice, care apar în stadiile avansate ale TB, sunt procesele extinse cu distrucție. La finalizarea tratamentului prezența semnelor clinice la bolnavi s-a micșorat considerabil, numai în eșantionul cu cultură rezistentă unele semne clinice au rămas la până la 25% dintre pacienți. Datele au atins pragul de semnificație statistică majoritar la comparația eșantioanelor de control și cu cultură rezistentă (vezi Anexa 2).

Inspecția generală la internare ne-a demonstrat că majoritatea pacienților eșantionului de control au tip constituțional astenic, indicele masei corporale, de asemenea, a fost scăzut la mai mulți bolnavi. Cașexia, semnul intoxicației tuberculoase severe, a fost prezentă la 2 ($2,6 \pm 1,8$) bolnavi din eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil. Restul indicilor inspecției generale, ca poziția pacientului, tegumentele, mărirea g/l periferici, prezența edemelor, turgor, plica cutanată, de asemenea, au fost schimbate nesemnificativ. În eșantioanele de studiu semnele obiective ale inspecției generale au fost prezente la mai mulți pacienți. Expresivitatea semnelor obiective atestă proces TB avansat, acesta s-a constatat la pacienții eșantionului cu cultură rezistentă. La finele tratamentului s-a constatat ameliorarea datelor inspecției generale. În eșantionul cu cultură rezistentă ameliorarea a fost mai puțin pronunțată, ca în eșantionul de control și la pacienți cu rezultatul Xpert rezistent. Analizând statistic datele inspecției generale la internare și la externare s-a demonstrat lipsa diferențelor statistice, deoarece majoritatea pacienților eșantionului de control sunt depistați profilactic, precoce cu procesele limitate, ceea ce denotă faptul că datele inspecției generale sunt schimbate nesemnificativ la depistare și după tratament (vezi Anexa 3).

Examenul obiectiv al sistemului respirator atestă prezența schimbărilor minime la internare și externare. Unicul parametru unde s-a stabilit diferența statistică a fost prezența ralurilor la auscultație. Datele obținute în cercetare relevă că la examenul obiectiv al pacientului cu rezultatul Xpert sensibil sunt prezente puține schimbări la examenul clinic al sistemului respirator. În cazul pacientului cu TB MDR, rezultatele Xpert rezistent și cultură rezistentă, apar mai multe schimbări la examenul obiectiv, datorită procesului tuberculos avansat și extins (vezi Anexa 4).

3.1.2. Rezultatele investigațiilor paraclinice, de laborator și eficacitatea tratamentului pacienților cu TB MDR și sensibilă

Pentru stabilirea și confirmarea diagnosticului de tuberculoză este necesar un șir de investigații: analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, examinarea sputei la BAAR, testul Xpert MTB/RIF, cultura sputei la MTB, testele de hibridizare pe bandă, examenul radiologic, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, bronhoscopia, spirografia și al.

Hemoleucograma permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic. În analiza generală a sângelui nu sunt caracteristice schimbări specifice pentru bolnavii de tuberculoză. Schimbările în hemogramă corelează cu extinderea procesului tuberculos și cu statutul pacientului.

La internare analiza generală a sângelui pentru majoritatea bolnavilor eșantionului de control nu a avut schimbări semnificative. Nivelul hemoglobinei în limitele normei (120-140 g/l) s-a constatat la 56 (71,8±5,1%) de pacienți din eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, $p < 0,05$. Anemia de gr. I s-a înregistrat la 12 (15,4±4,1%) persoane cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, la bolnavi TB MDR anemia a fost constatată mai des: 18 (21,2±4,4%) persoane cu Xpert rezistent și 13 (9,2±2,4%) cazuri cu cultură rezistentă, datele au atins pragul de semnificație statistică. Cazuri de anemie de gradul II, III au fost înregistrate la bolnavii eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 7 (9±3,2%) cazuri și 3 (3,8±2,2%) cazuri, respectiv. În eșantioanele de studiu anemia de gr. II și III s-a constatat mai frecvent, ceea ce a confirmat prezența în eșantioanele date a pacienților cu procesele avansate, depistate întârziat. La 1/3 dintre pacienții atât ai eșantionului de control, cât și ai eșantioanelor de studiu a fost depistată leucocitoza. Majoritatea (67 (85,9±3,9%)) pacienților cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, cu Xpert rezistent (28 (32,9±5,1%) de cazuri) și cultură rezistentă (72 (51,1±4,2%) de cazuri) au avut VSH accelerată, ce evidențiază prezența procesului inflamator în organismul bolnavului, valorile au atins pragul de semnificație statistică. S-a atestat disproporția parametrilor hemoleucogramei spre valori patologice. Restul parametrilor hemogramei n-au suferit schimbări considerabile.

La finalizarea tratamentului pacienți unici au rămas cu valorile hemogramei patologice schimbate în eșantionul de control. În eșantioanele de studiu au predominat pacienții cu hemoleucograma în limitele normei, iar pentru unii parametri aproape 1/3 dintre pacienți au rămas

cu devieri patologice, în special în eşantionul cu cultură rezistentă se evidențiază cel mai bine (eritrocitopenie – 52 (36,9±4,1%) de cazuri), (vezi Anexa 5).

Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau a gradului afectării țesutului hepatic, nivelului majorat al transaminazelor, glucozei etc. Luând în considerare că pacienții eşantionului de control și ai eşantioanelor de studiu au avut diverse patologii asociate, la majoritatea dintre ei analiza biochimică a sângelui nu a suferit schimbări esențiale. Aceasta se explică prin faptul că au predominat comorbiditățile în faza compensată, fără dezvoltarea insuficienței relevante a organelor. S-a stabilit creșterea următorilor parametri biochimici: ALT, AST, bilirubina generală, creatinina, glucoza atât în eşantionul cu rezultatul Xpert MTBpozitiv/RIF sensibil, cât și în eşantioanele cu Xpert rezistent și cultură rezistentă, cu ușoară predominare în ultimul eşantion. Comparând și analizând statistic parametrii biochimici la internare și externare, s-a menționat că indicii au revenit la valori normale la majoritatea pacienților în toate eşantioanele. Astfel, tratamentul antituberculos nu a influențat negativ asupra evoluției patologiei asociate și stării generale a organismului (vezi Anexa 6).

Analizând urograma, au fost obținute următoarele date: la începutul tratamentului în eşantioanele de studiu datele s-au repartizat practic similar și schimbările în urogramă ne semnificativ au predominat la pacienții cu Xpert rezistent și cultură rezistentă față de pacienții cu Xpert sensibil. După tratament au rămas pacienți unici cu schimbări patologice, determinate de prezența patologiei asociate ale sistemului urogenital, $p > 0,05$ (Tabelul 3.23).

Tabelul 3.23. Analiza generală a urinei la internare și la externare

Parametrii	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
INTERNARE						
N	61 (78,2±4,7)	57 (67,1±5,1)	109 (77,3±3,5)	<0,05	<0,05	>0,05
proteinuria	2 (2,6±1,8)	4 (4,7±2,3)	7 (5±1,8)	>0,05	>0,05	>0,05
hematuria	1 (1,3±1,3)	5 (5,9±2,6)	8 (5,7±1,9)	>0,05	>0,05	>0,05
leucocituria	8 (10,3±3,4)	9 (10,6±3,3)	14 (9,9±2,5)	>0,05	>0,05	>0,05
cilindruria	1 (1,3±1,3)	2 (2,4±1,6)	1 (0,7±0,7)	>0,05	>0,05	>0,05
mucozit.	5 (6,4±2,8)	8 (9,4±3,2)	2 (1,4±1,0)	<0,05	>0,05	<0,05
EXTERNARE						
N	71 (91±3,2)	74 (87,1±3,6)	125 (88,7±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
proteinuria	1 (1,3±1,3)	1 (1,2±1,2)	2 (1,4±1,0)	>0,05	>0,05	>0,05
hematuria	-	4 (4,7±2,3)	5 (3,5±1,6)	>0,05	>0,05	>0,05
leucocituria	4 (5,3±2,5)	3 (3,5±2,0)	6 (4,3±1,7)	>0,05	>0,05	>0,05
cilindruria	-	1 (1,2±1,2)	-	>0,05	>0,05	-
mucozit.	2 (2,6±1,8)	2 (2,4±1,6)	3 (2,1±1,2)	>0,05	>0,05	>0,05

În eşantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat pacienți cu microscopia sputei pozitivă – 51 (66,7±3,7%) de cazuri. La 1/3 dintre bolnavi s-a constatat rezultatul microscopiei negativ. Astfel, s-a evidențiat sensibilitatea sporită a testului Xpert față de microscopie. În eşantionul de studiu numărul pacienților cu microscopia sputei pozitivă la BAAR s-a constatat aproape similar celui din eşantionul de control și a constituit: 53 (62,3±5,3%) de pacienți cu Xpert rezistent și 96 (68,1±3,9%) de bolnavi ai eşantionului cu cultură rezistentă, $p < 0,05$ (Tabelul 3.24).

Tabelul 3.24. Microscopia sputei la BAAR

Microscopia	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
+	51 (66,7±3,7)	53 (62,3±5,3)	96 (68,1±3,9)	>0,05	>0,05	>0,05
-	26 (33,3 ±5,3)	32 (37,7±5,3)	45 (31,9±)3,9	>0,05	>0,05	>0,05

Majoritatea pacienților din studiu au avut microscopia pozitivă, totuși s-a constatat că sensibilitatea testului Xpert și culturii sputei la MBT este evident mai înaltă, comparativ cu microscopia.

Spectrul rezistenței medicamentoase în eşantionul cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF rezistent relevă, că majoritatea (40 (47,1±5,4%)) pacienților au avut rezistență la HRES, urmați de 38 (44,7±5,4%) de bolnavi cu rezistență la HRS, 3 (3,5±2,0%) pacienți – cu rezistență la HRES Eto, la 2 (2,4 ±1,6%) bolnavi s-a stabilit rezistență la HR și câte un (1,2±1,1%) pacient cu rezistență la HRE și HRESOfI. La toți bolnavii cu rezultat Xpert pozitiv/RIF rezistent tuberculoza MDR a fost confirmată prin TSM prin cultură, ceea ce denotă prioritatea testului Xpert pentru diagnosticarea rapidă a TB MDR și inițierea precoce a tratamentului. În eşantionul cu cultură rezistentă datele s-au repartizat aproape similar. Au predominat 67 (47,5±4,2%) de pacienți cu rezistență la HRES, urmată de rezistența la HRS la 42 (29,8±3,8%) de bolnavi, 15 (10,6±2,6%) persoane cu rezistență la HRE, 8 (5,7±1,9%) – la HR (Tabelul 3.25).

Tabelul 3.25. Spectrul rezistenței

Spectrul rezistenței	Xpert rez.		Cultura rez.		p
	N=85	(P±ES%)	N=141	(P±ES%)	
HR	2	2,4 ±1,64	8	5,7± 1,9	>0,05
HRE	1	1,2 ± 1,17	15	10,6 ±2,6	<0,05
HRS	38	44,7± 5,4	42	29,8± 3,8	<0,05
HRES	40	47,1 ± 5,41	67	47,5 ± 4,2	>0,05
HRES Eto	3	3,5± 2,00	4	2,8± 1,4	>0,05
HRESOfI	1	1,2 ± 1,17	5	3,5±1,6	>0,05

Studiind aspectele radiologice ale pacienților incluși în studiu, am constatat că faza distructivă a procesului tuberculos a fost stabilită în eșantionul cu Xpert poz/RIF sensibil la 58 (74,4±4,9%) de pacienți. Ponderea similară a proceselor distructive se atestă în eșantioanele de studiu: Xpert rezistent – 67 (78,8±4,4%) de cazuri, cultură rezistentă – 137 (97,2±1,4%) de cazuri. Comparând eșantioanele, s-a stabilit că la pacienții eșantionului de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil distrucția țesutului pulmonar s-a întâlnit mai rar, datele sunt statistic veridice. La bolnavii cu Xpert poz/RIF sensibil au predominat procese bilaterale (51 (65,4±5,4%) de cazuri), extinse – 48 (61,5±5,5%) de cazuri. În eșantioanele de studiu majoritatea pacienților au avut procese bilaterale, extinse. Comparând eșantioanele de studiu, s-a remarcat că după procesele radiologice loturile sunt identice. Pragul de semnificație statistică a fost atins la analiza eșantionului de control și a eșantioanelor de studiu, $p < 0,001$ (Tabelul 3.26).

Tabelul 3.26. Caracteristica radiologică a procesului

Radiologic	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Distrucție	58 (74,4±4,9)	67 (78,8±4,4)	137 (97,2±1,4)	<0,05	>0,05	<0,001
Diseminație	11 (14,1±3,9)	45 (52,9±5,4)	73 (51,8±4,2)	>0,05	<0,05	<0,001
Unilateral	27 (34,6±5,4)	11 (12,9±3,6)	17 (12,1±2,7)	>0,05	<0,05	<0,001
Bilateral	51 (65,4±5,4)	74 (87,1±3,6)	124 (87,9±2,7)	>0,05	<0,05	<0,001
Extins	48 (61,5±5,5)	80 (94,1±2,6)	127 (90,1±2,5)	>0,05	<0,05	<0,001
Limitat	30 (38,5±5,5)	5 (5,9±2,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05	<0,05	<0,001

În eșantionul de control rezorbția s-a înregistrat în majoritatea (66 (84,6±4,1%)) cazurilor, iar în eșantioanele de studiu rezorbția parțială s-a evidențiat aproape la 50% dintre pacienții (42 (49,4±5,4%) cu Xpert rezistent și 66 (46,8±4,2%) de cazuri cu cultură rezistentă). Radiologic procesul a progresat numai la 3 (3,8±2,2%) bolnavi cu Xpert sensibil, în eșantionul cu cultură rezistentă 1/4 (36 (25,5±3,7%)) din cazuri au fost cu progresare radiologică. Comparând eșantioanele de studiu, pragul de semnificație statistică nu a fost atins, fiindcă s-a constatat similitudinea radiologică a proceselor TB, $p > 0,05$. Datele statistice sunt concludente printre eșantioanele de control și de studiu, dovedind că la pacienții cu TB MDR rezorbția radiologică a procesului TB se obține mult mai dificil, $p < 0,001$, (Tabelul 3.27).

Tabelul 3.27. Dinamica radiologică la externare

Dinamica	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Rezor.tot.	1 (1,3±1,3)	-	-	-	>0,05	>0,05
Rezor.parț.	66 (84,6±4,1)	42 (49,4±5,4)	66 (46,8±4,2)	>0,05	<0,01	<0,01
Staționară	8 (10,3±3,4)	26 (30,6±5,0)	39 (27,7±3,88)	>0,05	<0,01	<0,01
Progresare	3 (3,8±2,2)	17 (20±4,3)	36 (25,5±3,7)	>0,05	<0,01	<0,01

Pentru stabilirea și confirmarea diagnosticului de tuberculoză la pacienții incluși în studiu au fost utilizate mai multe metode de examinare: tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, fibrobronhoscopia, spirometria. Luând în considerare că actualmente metodele contemporane devin tot mai accesibile, totuși este necesar de a constata, că de tomografia computerizată au beneficiat 33 (42,3±5,6%) de cazuri cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, 15 (17,6±4,1%) cazuri cu Xpert rezistent, 7 (5±1,8%) pacienți cu cultură rezistentă. Fibrobronhoscopia a fost efectuată aproximativ la 50% dintre pacienții (42 (53,8±5,6%) de cazuri) cu Xpert sensibil, la bolnavii cu TB MDR FBS a fost efectuată aproximativ în 30% din cazuri (22 (25,9±4,8%) și 38 (27±3,7%) de cazuri).

Toți pacienții au urmat tratamentul conform Protocolului Clinic Național Tuberculoza la Adulți cu preparatele antituberculoase de prima linie, a fost indicată schema terapeutică standardă pentru cazuri noi cu tuberculoză sensibilă, pentru pacienți cu TB MDR s-a administrat schema cu preparate de linia a doua.

Conform datelor obținute, s-a 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 medie (după obținerea rezultatelor până la inițierea tratamentului) constituie 10 zile. La majoritatea (51 (60,0%)) pacienților perioada până la inițierea tratamentului nu depășește o săptămână, în 29 (34,1%) de 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 (Figura 3.2). Numai 10 (11,8%) bolnavi din eșantionul cu rezultatul culturii rezistente din start s-au tratat după DOTS Plus, restul pacienților au inițiat tratamentul cu preparate de linia I.

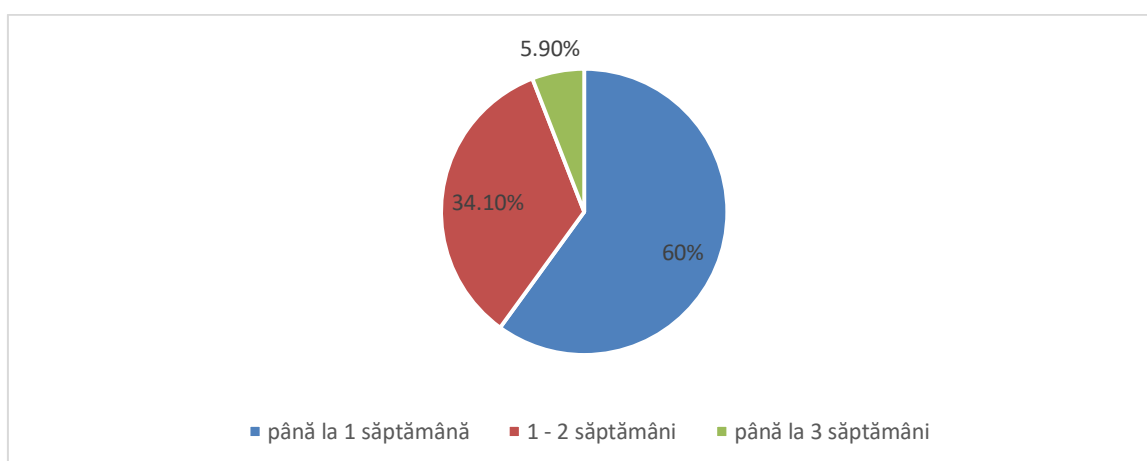


Figura 3.2. Durata de la examinarea prin Xpert până la inițierea tratamentului DOTS Plus.

Analizând durata de la examinarea prin cultură până la inițierea tratamentului DOTS Plus s-a stabilit, că numai 11 (7,8%) pacienți au inițiat tratamentul cu preparatele de linia a doua peste

o lună după examinarea prin cultură, la acești pacienți rezistența a fost stabilită prin metoda BACTEC și confirmată prin testele HAIN. Durata de la o lună până la 2 luni s-a stabilit la 20 (14,2%) de pacienți, de la 3 până la 5 luni după examinarea prin cultură – la 64 (45,4%) de pacienți și la 46 (32,6%) de bolnavi rezultatul examenului prin cultură a fost obținut peste 5 luni (Figura 3.3).

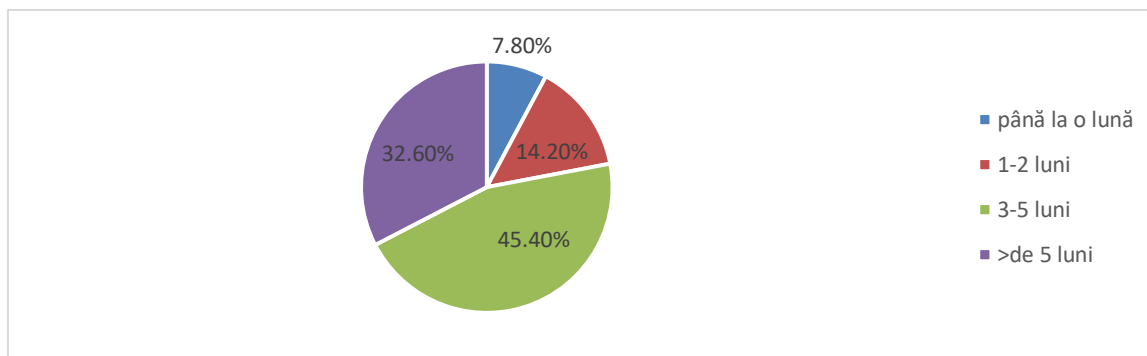


Figura 3.3. Durata de la examinarea prin cultură până la inițierea tratamentului DOTS Plus.

După ultimele recomandări ale OMS pacienții cu procesele tuberculoase limitate, fără eliminare de bacili, fără complicații sunt tratați în condiții de ambulatoriu. Conform datelor obținute în studiu 114 (66,3±3,6%) bolnavi ai eșantionului cu Xpert negativ s-au tratat în condiții de ambulatoriu. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 26 (33,±5,3%) de bolnavi și 27 (31,8±5,1%) de bolnavi de TB MDR cu rezultatul Xpert rezistent s-au tratat în condiții de ambulatoriu, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,05$.

Datorită depistării precoce a TB MDR la pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent numai 15 (17,6±4,1%) bolnavi au inițiat tratamentul antituberculos cu preparatele de prima linia, în restul cazurilor a fost administrat tratamentul etiologic adecvat (preparatele de linia a doua) imediat după depistarea pacientului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF rezistent. În eșantionul cu cultura rezistentă toți 141 de bolnavi inițial au fost tratați cu preparatele de prima linia și numai după obținerea rezultatelor TS a fost administrat tratamentul conform rezistenței.

Majoritatea pacienților în eșantionul de control au fost aderenți la tratament. Aproximativ 1/3 dintre bolnavii de TB MDR au fost incompleanți la tratament, din cauza duratei lungi, reacțiilor adverse considerabile și apartenenței la păturile social vulnerabile.

Tratamentul a fost modificat la 4 (5,1±2,5%) pacienți ai eșantionului de control. În eșantioanele de studiu la 24 (28,2±4,9%) de pacienți ai eșantionului cu rezultat Xpert rezistent și 57 (40,4±4,1%) de bolnavi cu cultură rezistentă tratamentul a fost modificat. Principala cauză a

modificării tratamentului a fost dezvoltarea reacțiilor adverse, în special a celor majore. În cazul TB MDR tratamentul a fost schimbat din cauza extinderii rezistenței. Modificările au fost efectuate în majoritatea cazurilor prin decizia CMC, numai în până la 10% din cazuri tratamentul a fost modificat după decizia medicului curant (Tabelul 3.28).

Tabelul 3.28. Tratamentul TB

Caracteristica	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Trat. ambulatoriu	26 (33,±5,3)	27 (31,8±5,1)	-	<0,01	>0,05	<0,01
A primit DOTS	78 (100±0)	15 (17,6±4,1)	141 (100±0)	<0,01	<0,01	<0,01
Trat. stand.iniț.	65 (83,3±4,2)	83 (97,6±1,6)	113 (80,1±3,4)	<0,01	<0,01	>0,05
Trat.indiv. iniț.	13 (16,7±4,2)	2 (2,4±1,6)	28 (20±3,4)	<0,01	<0,01	>0,05
Trat. regulat	70 (89,7±3,4)	67 (78,8±4,4)	99 (70,2±3,9)	>0,05	<0,01	<0,01
Trat. neregulat	8 (10,3±3,4)	18 (21,2±4,4)	42 (29,8±3,9)	>0,05	<0,01	<0,01
Trat. modificat	4 (5,1±2,5)	24 (28,2±4,9)	57 (40,4±4,1)	>0,05	<0,01	<0,01
Cauza modificării tratamentului						
RA majore	4 (5,1±2,5)	19 (22,4±4,5)	43 (30,5±3,9)	>0,05	<0,01	<0,01
Rezultatul TS	-	5 (5,9±2,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05	<0,01	<0,01
Modif. trat. după decizia medic.	-	8 (9,4±3,2)	16 (11,3±2,8)	>0,05	<0,01	<0,01
Modif. trat. după decizia CMC	4 (5,1±2,5)	16 (18,8±4,2)	41 (29,1±3,8)	>0,05	<0,01	<0,01

Pe parcursul tratamentului antituberculos apar diverse reacții adverse, majoritatea nu sunt severe, sunt posibile și efectele adverse majore, care necesită suspendarea tratamentului specific. Conform datelor obținute în cercetare, care sunt prezentate în Tabelul 3.29, cele mai frecvente reacții adverse sunt din partea sistemului gastrointestinal: 45 (57,7±5,6%) de cazuri la bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, 68 (80±4,3%) de pacienți cu rezultatul Xpert rezistent și 111 (78,7±3,4%) cazuri la pacienții cu cultură rezistentă. Reacțiile adverse ototoxice la preparatele injectabile de linia a doua s-au constatat la pacienții eșantionului de studiu: la 32 (37,6±5,3%) de bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/ RIF rezistent și la 58 (41,1±4,1%) de cazuri din eșantionul cu rezultatul culturii rezistente. În eșantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil reacțiile ototoxice nu s-au remarcat.

La pacienții eșantionului de control au predominat reacțiile adverse minore, care nu necesită sistarea tratamentului specific și sunt corectate prin tratament simptomatic (44 (56,4±5,6%) de pacienți). Predominarea reacțiilor adverse minore este explicată prin vârsta tânără a bolnavilor (până la 44 de ani), prezența comorbidităților în stadiile compensate, procesele

tuberculoase limitate. În rândul pacienților eșantioanelor de studiu mai frecvent s-au constatat reacții adverse majore: 31 (36,5±5,2%) de pacienți cu Xpert rezistent, 53 (37,6±4,1%) de bolnavi cu cultură rezistentă, datorită proceselor extinse și toxicității preparatelor de linia a doua. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.29.

Tabelul 3.29. Reacțiile adverse (RA)

RA	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Mixte	14 (17,9±4,3)	29 (34,1±5,1)	50 (35,5±4,0)	>0,05	<0,001	<0,001
Majore	4 (5,1±2,5)	31 (36,5±5,2)	53 (37,6±4,1)	>0,05	<0,001	<0,001
Minore	44 (56,4±5,6)	40 (47,1±5,3)	86 (61±4,1)	<0,001	>0,05	>0,05
Sindr. disp.	45 (57,7±5,6)	68 (80±4,3)	111 (78,7±3,4)	>0,05	<0,001	<0,001
Artralгии	21 (12,1±3,7)	19 (22,4±4,5)	32 (22,7±3,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Erupt. cut.	9 (11,5±3,6)	7 (8,2±3,0)	44 (31,2±3,9)	<0,001	>0,05	<0,001
Ototoxicit.	-	32 (37,6±5,3)	58 (41,1±4,1)	>0,05	<0,001	<0,001
Altele	6 (7,7±3,0)	8 (9,4±3,2)	4 (2,8±1,4)	>0,05	>0,05	>0,05

Tactica medicului la apariția reacțiilor adverse a fost următoarea. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat 72 (92,3±3,0%) de bolnavi cu tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse, la 2 (2,6±1,8%) pacienți a fost micșorată doza, sistarea timpurie a avut loc în 3 (3,8±2,2%) cazuri și la 1 (1,3±1,3%) pacient tratamentul a fost sistat definitiv, în urma dezvoltării reacției adverse majore (hepatita toxică). În eșantionul cu rezultatul Xpert rezistent la 1/4 (22 (25,9±4,8%)) dintre pacienți tratamentul a fost sistat timpuriu, în 12 (14,1±3,8%) cazuri tratamentul cu medicament care a provocat RA a fost suspendat și 41 (48,2±5,4%) de pacienți au primit tratament simptomatic din cauza apariției RA. În eșantionul cu cultură rezistentă la 1/4 (37 (26,2±3,7%)) dintre pacienți a avut loc suspendarea definitivă a medicamentului, în 54 (38,3±4,1%) de cazuri tratamentul a fost sistat timpuriu, la 16 (11,3±2,7%) pacienți doza de preparat a fost micșorată și tratament simptomatic al reacțiilor adverse au urmat 34 (24,1±3,6%) de bolnavi. Datele obținute au atins pragul de concludență statistică.

Monitorizarea microscopică a pacienților cazuri noi cu tuberculoză s-a efectuat pe parcursul tratamentului, datele obținute sunt prezentate în Tabelul 3.30. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil la majoritatea (24 (47%)) bolnavilor conversia sputei s-a înregistrat la finele fazei intensive. În eșantioanele de studiu, de asemenea, la majoritatea pacienților a fost atinsă negativarea sputei. Jumătate dintre pacienții cu Xpert rezistent au fost negativi microscopic în primele 3 luni ale fazei intensive: la 2 luni – 19 (35,8±6,6%) cazuri, la 3 luni – 12 (22,7±5,7%) cazuri. Până la 5 luni de tratament încă 9 (16,5%) bolnavi au fost negativi.

Au continuat să elimine MBT 4 ($7,5\pm 3,6\%$) pacienți. În eșantionul cu cultură rezistentă în primele 3 luni conversia sputei a fost atinsă la 1/5 dintre pacienți: la 2 luni – 11 ($11,5\pm 3,3\%$) cazuri, la 3 luni – 10 ($10,4\pm 3,1\%$) cazuri. Până la următoarele 12 luni de tratament conversia sputei a fost atinsă la 27 (28%) de bolnavi. Au rămas baciliferi 26 ($27,2\pm 4,5\%$) de pacienți, diferența a fost statistic veridică, $p<0,01$.

Tabelul 3.30. Conversia sputei prin microscopie la pacienții eșantionului de studiu

Conversia sputei prin microscopie	Xpert rez.		Cultura rez.		P
	n= 53	(P±ES%)	n=96	(P±ES%)	
La 2 luni	19	35,8±6,6	11	11,5±3,3	<0,01
La 3 luni	12	22,7±5,7	10	10,4±3,1	>0,05
La 4 luni	4	7,5±3,6	12	12,5±3,4	>0,05
La 5 luni	5	9,5±4	10	10,4±3,1	>0,05
La 6 luni	-	-	3	3,1±1,8	>0,05
La 9 luni	-	-	1	1,0 ±1,0	>0,05
La 12 luni	-	-	1	1,0 ±1,0	>0,05
Au rămas baciliferi	4	7,5±3,6	26	27,2±4,5	<0,001
Neevaluat	9	17±5,2	22	22,9 ±4,3	>0,05

În eșantionul pacienților incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul culturii s-a stabilit, că la majoritatea bolnavilor conversia sputei a fost atinsă la luna a 3-a, a 4-a și a 5-a; însă 26 ($18,4\pm 3,3\%$) de pacienți au rămas baciliferi.

Analizând datele pacienților incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul culturii s-a constatat, că negativarea sputei are loc mai târziu, perioada de abacilare se prelungește și mai multe persoane rămân bacilifere.

Din cei 51 de bolnavi cu Xpert sensibil și microscopia pozitivă conversia sputei prin microscopie a fost atinsă la 98% până la 5 luni de tratament, numai o persoană a continuat să rămână baciliferă.

Din cei 53 de bolnavi cu Xpert rezistent și microscopia pozitivă conversia sputei a avut loc la 40 (75,5%) până la 5 luni, 4 (7,5%) persoane au rămas bacilifere, iar 9 (17%) nu au fost evaluate la finele tratamentului.

Din cei 96 de pacienți cu cultura rezistentă și microscopia pozitivă până la 5 luni conversia sputei a fost obținută la 43 (44,9%) de cazuri, la 5 (5,2%) – până la 12 luni. Au rămas bacilifere după 21 de luni 26 (27,2%) de pacienți și nu au fost evaluate 22 (22,9%) de cazuri. Așadar, la 5 luni de tratament conversia sputei în eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil a constituit 98% din

cazuri, la bolnavii cu rezultatul Xpert rezistent – 75,5% din cazuri, iar cu cultura rezistentă – 44,9% din cazuri.

Analizând datele Tabelului 3.31 s-a evidențiat, că pacienții incluși în cohorta DOTS Plus după rezultatul Xpert poz/RIF rezistent se abacilează prin metoda culturală mai precoce, perioada de abacilare este mai scurtă și mai puține persoane rămân bacilifere.

Tabelul 3.31. Abacilarea prin cultură

Abacilarea prin cultură	Xpert 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 rămas bacilifer	6 (7,1± 2,8)	26 (18,4± 3,3)	<0,05
Neevaluat	3 (3,5± 2,0)	19 (13,5±2,9)	<0,05

La majoritatea (76 (97,4%)) pacienților eșantionului cu Xpert sensibil sputa prin cultură s-a negativat la 5 luni, la 6 luni un (1,3%) pacient a rămas bacilifer și o persoană (1,3%) nu a fost evaluată.

Negativarea sputei prin cultură la cei cu Xpert rezistent a avut loc – 76 (89,4%) de bolnavi, au rămas baciliferi după 15 luni – în 6 (7,1%) cazuri și neevaluați – în 3 (3,5%) cazuri.

Conversia sputei prin cultură la bolnavii eșantionului cu cultură rezistentă a fost atinsă la 96 (68,1 %) de cazuri, 26 (18,4%) de pacienți au rămas baciliferi, iar 19 (13,5%) cazuri nu au fost evaluate.

S-a stabilit, că durata tratamentului la pacienții incluși în programul DOTS Plus după rezultatul Xpert poz/RIF rez a fost de 24 de luni la 54 (63,5±5,2%) de bolnavi, 16 (18,8±4,2%) pacienți s-au tratat 18 luni, datorită evoluției clinico-radiologice pozitive a procesului.

În eșantionul bolnavilor cu rezultatul culturii rezistente majoritatea bolnavilor (44 (31,2±3,9%)) s-au tratat 26 de luni, urmați de 37 (26,2 ±3,7%) de bolnavi care au urmat tratamentul 24 de luni, 28 de luni s-au tratat 23 (16,3±3,1%) de bolnavi, durata tratamentului la 2 (1,4±1,0%) persoane a fost peste 30 de luni, 18 luni au urmat tratamentul 21 (14,9±3,0%) de bolnavi, dintre ei numai 2 au fost calificați ca vindecați, restul au eșuat tratamentul sau au fost pierduți din

supraveghere. Toți cei care au urmat tratamentul până la 6 luni – 14 (9,9±2,5%) persoane au finalizat tratamentul cu eșec terapeutic sau pierdut din supraveghere. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.32.

Tabelul 3.32. Durata tratamentului la bolnavii cu TB MDR

Durata tratamentului (DOTS+DOTS Pl.)	Xpert 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 de luni	54 (63,5±5,2)	37 (26,2 ±3,7)	<0,001
26 de luni	2 (2,3±1,6)	44 (31,2±3,9)	<0,001
28 de luni	-	23 (16,3±3,1)	<0,001
>30 de luni	-	2 (1,4±1,0)	>0,05

Evaluarea tratamentului bolnavilor de tuberculoză s-a efectuat la sfârșitul fazei de continuare a tratamentului antituberculos. Succesul tratamentului reprezintă sumarul din rezultatele pozitive ale tratamentului: vindecat și tratament încheiat. Rata succesului de tratament în eșantionul de control a atins nivelul recomandat de OMS. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil succesul a constituit 67 (85,9±3,9%) de cazuri: vindecați – 50 (64,1±5,4%) de pacienți, și-au încheiat tratamentul 17 (21,8±4,7%) bolnavi. Rata succesului de tratament în eșantionul cu Xpert rezistent s-a constatat în 59 (69,4±5,0%) de cazuri: 54 (63,5±5,2%) de pacienți vindecați și 5 (5,9±2,6%) pacienți au încheiat tratamentul. Cel mai mic succes al tratamentului s-a înregistrat la pacienți cu rezultatul culturii rezistente – 84 (59,6±4,1%) de pacienți, dintre ei: s-au vindecat 82 (58,2±4,1%) de bolnavi și au încheiat tratamentul 2 (1,4±1,0%) persoane. Comparând ratele succesului tratamentului printre eșantioanele de control și de studiu, s-a constatat prezența diferenței statistice concludente. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 2 (2,5±1,8%) pacienți au eșuat tratamentul, 8 (10,3±3,4%) bolnavi au întrerupt tratamentul și 1 (1,3±1,3%) persoană a decedat de progresarea tuberculozei. În eșantioanele de studiu rezultatele negative ale tratamentului au avut pondere mai mare comparativ cu eșantionul de control. Au eșuat tratamentul 5 (5,9±2,6%) pacienți cu rezultatul Xpert rezistent, 14 (9,9±2,5%) bolnavi cu cultură rezistentă. Ponderea pacienților, care au abandonat tratamentul în eșantioanele de studiu nu a atins diferența statistică semnificativă: au fost pierduți din supraveghere 9 (10,6±3,3%) pacienți cu rezultatul Xpert rezistent și 21 (14,9±3,0%) bolnavi cu cultură rezistentă. Rata decedaților este mai înaltă printre bolnavii de TB MDR: cu Xpert rezistent au decedat 12 (14,1±3,8%) pacienți și cu cultură rezistentă – 22 (15,6±3,1%) de persoane. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.33.

Tabelul 3.33. Evaluarea tratamentului

Rezultatele tratamentului	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
Vindecat	50 (64,1 ±5,4)	54 (63,5±5,2)	82 (58,2±4,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Trat. încheiat	17 (21,8±4,7)	5 (5,9±2,6)	2 (1,4±1,0)	>0,05	<0,05	<0,05
Eșec terap.	2 (2,5±1,8)	5 (5,9±2,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05	>0,05	<0,05
Abandon	8 (10,3±3,4)	9 (10,6±3,3)	21 (14,9±3,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Deces	1 (1,3±1,3)	12 (14,1±3,8)	22 (15,6±3,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Succes tratat.	67 (85,9±3,9)	59 (69,4±5,0)	84 (59,6±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05

Pentru a spori succesul tratamentului este necesar de a înțelege cauzele rezultatelor nedorite ale tratamentului antituberculos. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF sensibil 8 bolnavi au abandonat tratamentul fiind plecați temporar din țară, iar un pacient a întrerupt tratamentul din cauza intoleranței severe la preparatele antituberculoase. Printre pacienții cu rezultatul Xpert rezistent 7 persoane au întrerupt tratamentul din cauza intoleranței pronunțate a preparatelor de linia a doua, 8 bolnavi au plecat temporar din țară și un pacient a plecat definitiv. În eșantionul cu cultură rezistentă majoritatea bolnavilor au întrerupt tratamentul din cauza intoleranței severe a preparatelor de linia a doua, 15 pacienți au plecat temporar, 6 bolnavi au abandonat tratamentul și au plecat din țară definitiv.

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

3.2.1. Caracteristica socioeconomică, epidemiologică și medico-biologică a pacienților eșantionului de control

Lotul de control studiat în cercetare a inclus 250 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară sensibilă. Acești pacienți sunt divizați în 2 subgrupe după rezultatul investigației molecular-genetice: eșantionul cu rezultatul Xpert negativ – 172 de bolnavi și eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 78 de pacienți, în perioada anilor 2013-2014. Eșantionul bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu rezultatul Xpert negativ, format din 172 de pacienți, a fost reprezentat majoritar din bărbați (94 (54,7%)), femeile au constituit 78 (45,3%) de cazuri, cu un raport bărbați/femei apreciat de 1,2/1. Eșantionul pacienților cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil (82 de pacienți) a demonstrat un raport identic în privința distribuției pe gen cu predominarea asemănătoare a bărbaților – 53 (68,0%), iar femeile au fost 35 (32%) și raportul bărbați/femei apreciat prin 2,1/1.

Distribuind pacienții pe grupuri de vârstă, după criteriile recomandate de OMS, în eșantioanele de control am obținut un raport practic identic la repartiția pacienților în grupuri de

vârstă. Am stabilit predominarea în eşantionul de control cu rezultatul Xpert negativ al bolnavilor din grupul de vârstă 25-34 de ani, 53 (31%), urmat în proporții în ordine descrescândă de următoarele grupuri de vârstă: 35-44 de ani, 31 (18%), apoi de grupul de vârstă 45-54 de ani și 55-64 de ani, câte 25 (14,5%), urmați de persoanele cu vârsta între 18-24 de ani, 24 (14%) de pacienți, și cei care au avut vârsta peste 65 de ani, 14 (8%) cazuri. Eşantionul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil format din 78 de pacienți, de asemenea, majoritar a fost prezentat de pacienții cu vârstă de la 25 până la 34 de ani, 21 (27,0%), urmat de cei cu vârsta între 35-44 de ani, 20 (25,6%) și 45-54 de ani, 15 (19,2%), apoi de grupul de vârstă 18-24 de ani, 12 (15,4%), și 55-64 de ani, o (1,3 %) persoană.

După locul de trai, am remarcat o repartiție similară a bolnavilor incluși în eşantioanele de control, au predominat bolnavii originari din mediul urban. S-a constatat, că în eşantionul cu rezultatul Xpert negativ majoritatea bolnavilor au fost din mediul urban – 131 (76,2±3,2%), din mediul rural – 36 (20,9±3,1%), și fără loc stabil de trai au fost 5 (2,9±1,3%) persoane. La fel s-au repartizat datele pentru pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil: din oraș au provenit 60 (76,9±4,8%) de persoane, în sate trăiau 15 (19,2±4,5%) persoane, iar 3 (3,9±2,2%) persoane erau boschetari. Comparând datele remarcăm, că între loturile de control diferența statistică semnificativă nu a fost apreciată, datele sunt prezentate în Tabelul 3.34.

Tabelul 3.34. Distribuția cazurilor după mediul de reședință

Mediul de reședință	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P ± ES%)	n=78 (P ± ES%)	
Rural	36 (20,9±3,1)	15 (19,2±4,5)	>0,05
Urban	131 (76,2±3,2)	60 (76,9±4,8)	>0,05
FLT	5 (2,9±1,3)	3 (3,9±2,2)	>0,05

Statutul economic și social 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. În ambele eşantioane ale lotului de control predominau persoanele cu condiții de trai satisfăcătoare. În eşantionul cu Xpert negativ condițiile satisfăcătoare s-au identificat la 92 (53,5±3,8%) de bolnavi, situație similară s-a constatat și la pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil condiții satisfăcătoare – la 50 (64,1±5,4%) de pacienți. Condiții de trai nesatisfăcătoare s-au constatat la 80 (46,5±3,8%) de pacienți cu rezultatul Xpert negativ și la 28 (35,9±5,4%) de bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, p<0,05.

Analizând statutul economic al bolnavilor incluși în studiu remarcăm, că în lotul de control au predominat persoanele încadrate în câmpul muncii. În lotul de control cu Xpert negativ numărul persoanelor angajate a fost majoritar, 90 (52,3±3,8%), bolnavii neangajați au constituit 82 (47,7±3,8%). În lotul de control cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil nesemnificativ au predominat persoanele neangajate, 47 (60,3±5,5%), iar în câmpul muncii au fost încadrate 31 (39,7±5,5%) de persoane. Datele statistice au remarcat, că printre eșantioanele de control veridicitatea statistică nu a fost atinsă, $p > 0,05$ (Tabelul 3.35).

Tabelul 3.35. Statutul economic al bolnavilor de tuberculoză pulmonară

Statutul economic	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P ± ES%)	n=78 (P ± ES%)	
angajat	90 (52,3±3,8)	31 (39,7±5,5)	>0,05
neangajat	82 (47,7±3,8)	47 (60,3±5,5)	>0,05

Stabilirea ocupației de bază permite identificarea păturii sociale. Datele obținute în cadrul cercetării au stabilit (Tabelul 3.36), că în lotul de control au predominat personalul calificat și funcționarii. În eșantionul cu Xpert negativ 57 (33,1±3,6%) de pacienți prestau munci calificate, urmați în proporții în ordine descrescândă de următoarele grupe: 41 (23,8±3,2%) de muncitori necalificați, 27 (15,7±2,8%) de pensionari, 25 (14,5±2,7%) de funcționari, 8 (4,7±1,6%) invalizi, 8 (4,7±1,6%) șomeri și 4 (2,3±1,1%) studenți. După statut social practic identic s-au repartizat și pacienții incluși în eșantion cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, unde predominau muncitorii calificați (25 (32,1±5,3%)), urmați de cei necalificați (14 (17,9±4,3%)), apoi funcționarii (15 (19,2±4,5%)) și șomerii (10 (12,8±3,8%)), 6 (7,7±3,0%) studenți, 5 (6,4±2,8%) pensionari și 3 (3,8±2,2%) invalizi. Din Tabelul 3.36 reiese, că numai grupurile de șomeri și pensionarii au atins pragul semnificației statistice.

Tabelul 3.36. Repartiția conform ocupației de bază

Statutul social	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P ± ES %)	n=78 (P ± ES%)	
Șomer	8 (4,7±1,6)	10 (12,8±3,8)	<0,05
Student	4 (2,3±1,1)	6 (7,7±3,0)	>0,05
Invalid	8 (4,7±1,6)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Pensionar	27 (15,7±2,8)	5 (6,4±2,8)	<0,05
Muncitor calificat	57 (33,1±3,6)	25 (32,1±5,3)	>0,05
Muncitor necalificat	41 (23,8±3,2)	14 (17,9±4,3)	>0,05
Funcționar	25 (14,5±2,7)	15 (19,2±4,5)	>0,05
Agricultor	2(1,2±0,8)	-	>0,05

Nivelul educațional, indicator al culturii generale, a fost stabilit conform studiilor absolvite, este relatat în Tabelul 3.37. Studiile primare includ 4 clase finalizate, studiile medii incomplete – clase gimnaziale (5-9 clase), studiile liceale – 12 ani de liceu, studii medii speciale au absolvenții colegiilor și studii superioare, după absolvirea instituției de învățământ superior (institut, universitate, academie). În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ au predominat pacienții cu studii medii speciale – 63 (36,6±3,7%) de cazuri, 25 (25,6±3,3%) de bolnavi au avut studii medii incomplete, urmați de cei care au absolvit 10-12 clase – 35 (20,3±3,1%), nivel înalt de școlarizare (studii superioare) au avut 27 (15,7±2,8%) de bolnavi și 3 (1,7±0,9%) persoane n-au frecventat instituțiile de învățământ. Majoritatea bolnavilor (16 (20,5±4,6%)) cu tuberculoză sensibilă confirmată prin testul Xpert au avut studii superioare, studii medii incomplete s-au constatat la 14 (17,9±4,3%) cazuri, 9 (11,5±3,6%) persoane au finalizat 9 clase gimnaziale și numai 3 persoane au făcut studii la colegiu.

Tabelul 3.37. Nivelul educațional al pacienților lotului de control

Nivelul educațional	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P ± ES%)	n=78 (P ± ES%)	
Studii superioare	27 (15,7±2,8)	16 (20,5±4,6)	>0,05
Studii medii spec.	63 (36,6±3,7)	3 (3,8±2,2)	<0,001
Studii medii	35 (20,3±3,1)	14 (17,9±4,3)	>0,05
Studii med.incomplete	44 (25,6±3,3)	9 (11,5±3,6)	<0,01
Fără studii	3 (1,7±0,9)	-	>0,05

Din Tabelul 3.37 constatăm, că diferențe statistice au fost atinse în grupul pacienților cu studii medii speciale și studii medii incomplete, în ambele au predominat considerabil bolnavii din eșantionul cu Xpert negativ.

Referitor la statutul matrimonial, am constatat predominarea statistic semnificativă a persoanelor celibatate în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ, $p < 0,05$.

În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ au predominat persoanele căsătorite (87 (50,6±3,8%)), urmate de celibatari (65 (37,8±3,7%)), văduvi au fost 14 (8,1±2,1%) și divorțate – 6 (3,5±1,4%) persoane. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 33 (42,3±5,6%) de pacienți au fost căsătoriți, celibatari – 19 (24,4±3,4%), divorțați – 14 (17,9±4,3%) și văduvi – 12 (15,4±4,1%) persoane (Tabelul 3.38).

Datele statistice concludente se evidențiază numai în grupul celibatarilor, cu predominarea în eșantionul cu rezultat Xpert negativ, și în grupul divorțaților – în eșantionul cu rezultatul Xpert pozitiv/RIF sensibil (Tabelul 3.38).

Tabelul 3.38. Repartizarea în funcție de statutul matrimonial

Statutul matrimonial	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Căsătorit/concubinaj	87 (50,6±3,8)	33 (42,3±5,6)	>0,05
Celibatar	65 (37,8±3,7)	19 (24,4±3,4)	<0,001
Văduv	14 (8,1±2,1)	12 (15,4±4,1)	>0,05
Divorțat	6 (3,5±1,4)	14 (17,9±4,3)	<0,05

Asigurarea obligatorie de asistență medicală este sistemul prin care statul asigură ca riscurile cheltuielilor legate de îmbolnăvirea cetățenilor și a altor persoane cu reședință permanentă în Republica Moldova să fie contracarate prin colectarea anticipată a fondurilor necesare pentru aceasta. Majoritatea bolnavilor eșantioanelor de control au avut asigurare medicală obligatorie, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,05$. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ asigurați au fost 121 (70,4±3,5%) de persoane, neasigurați – 51 (29,6±3,5%) de bolnavi. Datele s-au repartizat practic similar în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil: 43 (55,1±5,6%) de persoane au avut poliță medicală și 34 (43,6±5,6%) au fost neasigurate.

Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză reprezintă contactul tuberculos. S-a stabilit că în lotul de control la pacienții cu Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil contactul cu bolnavii de tuberculoză s-a înregistrat în 107 (62,2±3,7%) și 39 (50±5,7)% de cazuri, respectiv. În ambele eșantioane a predominat contactul TB apropiat față de cel intradomiciliar. Analiza statistică a contactului tuberculos a demonstrat, că pragul de semnificație nu a fost atins, $p > 0,05$ (Tabelul 3.39).

Tabelul 3.39. Caracteristica epidemiologică a pacienților cu tuberculoză pulmonară

Factor epidemiologic	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Contact TB:	107 (62,2±3,7)	39 (50±5,7)	>0,05
Contact intradomiciliar	49 (45,8±4,8)	14 (35,9±7,7)	>0,05
Contact apropiat	58 (54,2±4,8)	25 (64,1±7,7)	>0,05

După contactul cu bolnavi de tuberculoză activă riscul major de a dezvolta tuberculoză există în primii 3 ani. În perioada dată 10% dintre persoanele din contact TB dezvoltă TB activă. Conform datelor obținute în primii 3 ani după contact TB s-au îmbolnăvit 16 (15%) pacienți din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ și 5 (13%) bolnavi din eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil.

Contactul intradomiciliar reprezintă o persoană, care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte sau mai multe nopți, sau perioade frecvente, sau prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent. Analizând datele contactului intradomiciliar s-a constatat, că la pacienții cu rezultatul Xpert negativ 20 (40,8%) de persoane au contactat cu frați, cu părinți în contact au fost 19 (38,7%) bolnavi, cu alte rude, care trăiau în locuință cu persoanele examinate – 8 (16,3%) cazuri și pentru 3 (4,1%) persoane sursa de infecție au fost buneii. Pentru 8 (57,2%) pacienți din eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil cea mai frecventă sursa de infecție au fost părinții (Tabelul 3.40).

Tabelul 3.40. Contactul intradomiciliar

Factor epidemiologic	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Contact intradomiciliar:	49 (28,5±3,4)	14 (17,9±4,3)	>0,05
Mama	6 (12,2±4,7)	2 (14,3±9,4)	>0,05
Tata	13 (26,5±6,3)	6 (42,9±13,2)	>0,05
Frați	20 (40,8±7,0)	3 (21,4±11)	>0,05
Alte rude	10 (20,4±5,3)	3 (21,4±9,4)	>0,05

Conform datelor din studiu s-a remarcat, că din 49 de focare de tuberculoză ale eșantionului cu rezultatul Xpert negativ 8 focare au fost duble și 17 – focare de deces. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil cele 14 focare de tuberculoză au inclus 8 (57,1%) focare de deces și 6 (42,9%) focare duble (Figura 3.4).

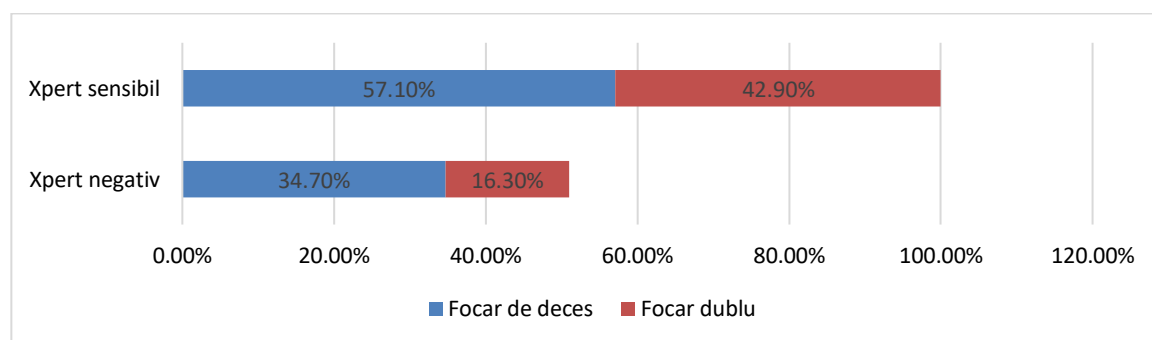


Figura 3.4. Caracteristica focarelor.

Contact apropiat reprezintă o persoană, care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, locul de muncă, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent. Printre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert negativ au avut contact apropiat majoritar (31 (53,4%)) la locul de muncă, urmat de contactul cu prietenii – 20 (34,5%) de cazuri, contact în

timpul aflării în penitenciar au avut 7 (12,1%) persoane. În eşantionul cu Xpert sensibil 11 (44%) persoane au contactat în penitenciar, 8 (32%) – la locul de lucru și 6 (24%) au fost în contact cu prieteni. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.41.

Tabelul 3.41. Contactul apropiat

Contactul apropiat	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Contactul apropiat:	58 (33,7±3,6)	25 (32,1±5,3)	>0,05
Lucru	31 (53,4±6,6)	8 (32±9,3)	>0,05
Prieteni	20 (34,5±6,2)	6 (24±8,5)	>0,05
Penitenciar	7 (12,1±4,3)	11 (44±9,9)	<0,05

Printre pacienții eşantioanelor de control au predominat acei din contactul apropiat cu bolnavi de TB. Jumătate dintre pacienții cu rezultatul Xpert negativ au contactat cu bolnavi de tuberculoză la locul de muncă, iar pacienții cu rezultatul Xpert sensibil mai frecvent au avut contact în penitenciare. Deși contactul intradomiciliar s-a înregistrat mai rar, totuși el are rol primordial în transmiterea infecției TB. Mai mulți pacienți ai eşantionului cu rezultat Xpert negativ au contactat la domiciliu cu frați, bolnavii din eşantionul cu Xpert sensibil mai des au fost în contact cu parinții (mama, tata). Majoritatea pacienților au provenit din focare de deces, mai puține persoane au contactat în familii cu 2 bolnavi de tuberculoză (focar dublu).

Analizând datele despre migrația pacienților incluși în studiu am stabilit, că în eşantionul de control la cei cu rezultatul Xpert negativ numai 15 (8,7±2,2%) pacienți au fost la muncă peste hotare, în eşantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil ca migranți au fost identificate 12 (15,4±4,1%) persoane. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.42.

Factorii de risc, ca detenția în anamneză, au fost mai mult caracteristici pacienților eşantionului cu rezultatul Xpert sensibil, iar consumul abuziv de alcool, etilismul cronic mai mult au fost prezente la persoanele cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/ RIF sensibil, astfel atingând valorile semnificative la efectuarea analizei statistice, $p < 0,001$.

Fumatul, care este o deprindere nocivă foarte răspândită printre bolnavii de tuberculoză, a fost constatat în egală măsură la persoanele investigate din ambele loturi. Prezența deprinderilor nocive la persoane reprezintă un risc pentru dezvoltarea tuberculoză. Analizând prezența viciilor la pacienții eşantionului de control, am stabilit că numai 30 (17,4±2,9%) de pacienți din grupul cu rezultatul Xpert negativ și 27 (34,6±5,4%) de bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil nu au avut deprinderi nocive. Majoritatea (82,6% vs 65,4%, respectiv) bolnavilor eşantionului de control au fost fumători, consumatori de alcool în exces. În eşantionul cu rezultatul Xpert negativ

majoritatea pacienților au fost fumători – 108 (62,8±3,7%) cazuri, fumau și foloseau băuturi spirtoase abuziv 31 (18,1±2,9%) de bolnavi și 3 (1,7±1,0%) persoane au fost consumatori de alcool habituali. La pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert sensibil 19 (24,4±4,9%) bolnavi au avut alcoolism habitual, 16 (20,5±4,6%) persoane – fumători activi, 15 (19,2±4,4%) erau și fumători, și consumatori de alcool în exces, o persoană (1,3±1,3%) a utilizat droguri intravenoase și fuma. S-a remarcat, că 1/3 dintre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert sensibil n-au avut nicio deprindere nocivă, majoritatea bolnavilor din acest lot consumau alcool în exces, iar printre pacienții cu rezultat Xpert negativ predominau fumătorii. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.42.

Tabelul 3.42. Repartizarea cazurilor conform factorilor de risc

Grupuri de risc	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Migranți	15 (8,7±2,2)	12 (15,4±4,1)	>0,05
Foști deținuți	7 (4,11,5±)	11 (14,1±3,9)	<0,05
Fumători	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
UDI	-	1 (1,3±1,3)	>0,05

Încă un factor de risc important pentru dezvoltarea tuberculozei active este prezența patologiilor asociate. Studiind datele obținute în cercetare s-a stabilit, că în eșantionul de control au predominat pacienții cu diferite comorbidități: în lotul cu Xpert negativ – 139 (80,8%) de cazuri, cu rezultatul Xpert sensibil – 58 (74,3%) de bolnavi. Pondere mare a persoanelor cu comorbidități se explică prin faptul că ei au fost depistați preponderent profilactic, mai ales pacienții cu rezultatul Xpert negativ, unde diagnosticul nu a fost confirmat bacteriologic și a fost stabilit în baza examenului radiologic cu scop profilactic. Persoanele cu diferite patologii asociate formează grupurile de risc înalt de îmbolnăvire TB sau grupurile care necesită vigilență sporită privind tuberculoza. Cele mai frecvente patologii asociate înregistrate la pacienții eșantionului de control (cu rezultatul Xpert negativ și rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil) sunt maladiile aparatului respirator – 76 (44,2±3,8%) și 35 (44,9±5,6%) de bolnavi, respectiv, urmați în ordine descrescândă de patologia tractului gastrointestinal – 53 (30,8±3,5%) vs 28 (35,9±5,4%) de cazuri, bolile aparatului cardiovascular – 44 (25,6±3,3%) și 18 (23,1±4,8%) pacienți, patologia sistemului urogenital – 29 (16,9±2,9%) și 10 (12,1±3,7%) persoane, diabet zaharat – 15 (8,7±2,2%) vs 9 (11,5±3,6%) cazuri corespunzător, maladiile psihice s-au stabilit la 6 (3,5±1,4%) pacienți cu rezultatul Xpert negativ, cu HIV infecție au fost 4 (2,3±1,1%) și 2 (2,6±1,8%) persoane corespunzător, 12 (7±1,9%) și 6 (7,7±3,0%) bolnavi au suportat alte patologii, ca neoplasme cu

diferite localizări, tromboflebită, gută, patologia aparatului osteo-articular, cataractă, psoriasis. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.43.

Tabelul 3.43. Patologiile asociate

Comorbidități	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172(P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Maladiile sist. respirator	76 (44,2±3,8)	35 (44,9±5,6)	>0,05
Patologia tr. gastrointest.	53 (30,8±3,5)	28 (35,9±5,4)	>0,05
Diabet zaharat	15 (8,7±2,2)	9 (11,5±3,6)	>0,05
HIV	4 (2,3±1,1)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Patologiile psihice	6 (3,5±1,4)	-	<0,05
Bolile ap. cardiovascular	44 (25,6±3,3)	18 (23,1±4,8)	>0,05
Patologia sist. urogenital	29 (16,9±2,9)	10 (12,1±3,7)	>0,05
Altele	12 (7±1,9)	6 (7,7±3,0)	>0,05

Cele mai frecvente patologii asociate întâlnite în studiu au fost maladiile aparatului respirator, în rândul pacienților cu aceste maladii majoritatea au avut BPOC (eșantionul Xpert negativ – 71 (93,4±2,8%) de cazuri, eșantionul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 34 (97,1±2,8%) de persoane), cu astm bronșic s-au înregistrat 2 (2,7±1,8%) pacienți în eșantionul cu Xpert negativ și 1 (2,9±2,8%) pacient în eșantionul cu Xpert sensibil, bronșiectazii s-au constatat la 3 (3,9±2,2%) persoane numai în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ, datele obținute nu au atins pragul de semnificație statistică, $p > 0,05$.

Patologiile tractului gastrointestinal s-au plasat pe locul II în randamentul comorbidităților întâlnite la pacienții cu tuberculoză. Gastrite cronice s-au înregistrat la 18 (34±6,5%) și 11 (39,3±9,2%) cazuri, respectiv. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ 15 (28,3±6,2%) pacienți au avut colecistită cronică, hepatita virală B s-a constatat la 7 (13,2±4,7%) persoane, boala ulceroasă – la 6 (11,3±4,4%) pacienți, urmați de 5 (9,4±4,0%) bolnavi cu pancreatite cronice și 2 (3,8±2,6%) cazuri – cu colite nespecifice. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF sensibil datele s-au repartizat în felul următor: 6 (21,4±7,8%) persoane cu hepatită virală, 5 (17,9±7,2%) pacienți au suferit de colecistită cronică și câte 3 (10,7±5,8%) cazuri au fost constatate cu pancreatite și colecistite cronice, $p > 0,05$.

Maladiile sistemului cardiovascular s-au repartizat similar în ambele eșantioane de control, în cercetare au fost prezentate următoarele unități nosologice. Cea mai răspândită patologie printre bolnavii eșantioanelor cu rezultatul Xpert negativ și rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil s-a constatat a fi hipertensiunea arterială – 20 (45,5±7,5%) și 9 (50±11,8%) cazuri, respectiv, urmată de insuficiența cardiacă – 12 (27,3±6,7%) vs 4 (22,2±9,8%) pacienți, cu angor pectoral s-au înregistrat 7(15,9±5,5) și 2 (11,1±7,4%) bolnavi, aritmia s-a constatat în 3 (6,8±3,8%) vs 2

(11,1±7,4%) cazuri, 2 (4,5±3,1%) și 1 (5,6±5,4%) persoane, corespunzător, au suferit de cardiomiopatie ischemică, $p > 0,05$.

În rândul persoanelor încadrate în eșantionul de control 24 au suferit de diabet zaharat. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ printre 15 pacienți cu diabet zaharat 2 persoane au suferit de DZ tip I și 13 bolnavi – de DZ tip II. Majoritatea (9) pacienților eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au suferit de DZ tip II, iar 3 bolnavi au avut DZ tip I.

Luând în considerare faptul că comorbiditățile sunt un fenomen frecvent la bolnavii eșantionului de control, a fost studiată asocierea patologiilor. Conform datelor obținute s-a constatat, că o singură patologie asociată au avut 85 (49,4±3,8%) de pacienți cu rezultatul Xpert negativ, de 2 patologii concomitent au suferit 34 (19,8±3%) de persoane, 3 patologii s-au constatat în 12 (7±1,9%) cazuri. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 31 (39,7±5,5%) de pacienți au avut 2 patologii, de o singură patologie au suferit 13 (16,7±4,2%) bolnavi, 3 patologii au avut 8 (10,3±3,4%) pacienți. Datele s-au dovedit a fi statistic veridice ($p < 0,05$), numai la cei cu o singură patologie datele n-au atins semnificație statistică (Tabelul 3.44).

Tabelul 3.44. Repartizarea cazurilor conform asocierii patologiilor

Asocierea comorbidități	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Fără patologii	33 (19,2±3,0)	20 (25,6±4,9)	>0,05
1 patologie	85 (49,4±3,8)	13 (16,7±4,2)	<0,05
2 patologii	34 (19,8±3)	31 (39,7±5,5)	<0,001
3 patologii	12 (7±1,9)	8 (10,3±3,4)	<0,05
>3 patologii	8 (4,7±1,6)	6 (7,7±3,0)	<0,05

Așadar, observăm, că majoritatea pacienților eșantioanelor de control au suferit de diverse comorbidități, cu o predominare nesemnificativă a bolnavilor cu patologii asociate în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ. Acest fapt este explicat prin predominarea depistării active în rândul pacienților cu rezultatul Xpert negativ.

Conform datelor prezentate în Tabelul 3.45 constatăm, că pentru persoanele eșantionului de control cel mai mare risc pentru dezvoltarea tuberculozei au prezentat patologii asociate, urmate în ordinea descrescândă de fumat, contactul TB, alcoolismul habitual, migrație, aflarea în detenție, etilism cronic și utilizarea drogurilor intravenoase.

Tabelul 3.45. 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

Prezența antecedentelor medicale în anamneza pacienților cu tuberculoză conduce în majoritatea cazurilor la scăderea toleranței la tratamentul antituberculos. În eșantionul de control aproximativ 10% dintre bolnavi au avut anamneză medicală agravată. În trecut au suportat diverse intervenții chirurgicale 12 ($7\pm 1,9\%$) bolnavi ai eșantionului cu rezultatul Xpert negativ și 4 ($5,1\pm 2,5\%$) persoane din eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF sensibil. Traumatisme cranio-cerebrale în antecedente s-au constatat la 3 ($(1,7\pm 1,0\%)$ și $(3,8\pm 2,2\%)$) persoane ale eșantionului de control. Un singur ($0,6\pm 0,6\%$) pacient din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ a suportat infarct miocardic.

Anamneza alergologică a pacientului prezintă o importanță mare pentru evitarea apariției reacțiilor adverse, în special a celor alergice. În total, 16 ($9,3\pm 4,7\%$) pacienți ai eșantionului de control au avut statutul alergic compromis. Alergia alimentară s-a constatat la 3 ($3,8\pm 2,2\%$) persoane ale eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert negativ în 11 ($6,4\pm 1,9\%$) cazuri au suferit de alergie alimentară, în 2 ($1,1\pm 0,8\%$) cazuri – de cea medicamentoasă.

3.2.2. Aspectele clinice ale bolnavilor cu rezultatul Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil

Screeningul simptomaticilor sau depistarea pasivă este calea principală de depistare a bolnavilor de tuberculoză în Republica Moldova. Prin screeningul sistematic sau prin calea de depistare activă sunt identificate persoanele care fac parte din grupurile de risc înalt TB, grupurile care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și categoriile periclitante. În eșantionul de control la pacienții cu rezultatul Xpert negativ a predominat metoda activă de depistare – 102 ($59,3\pm 3,7\%$) cazuri, prin examinarea simptomaticilor s-au depistat 70 ($40,7\pm 3,7\%$) de pacienți. La

bolnavii cu Xpert poz/RIF sensibil majoritatea (39 (51,2±5,7%)) persoanelor, de asemenea, au fost depistate activ și 38 (48,7±5,7%) – prin calea pasivă. Pragul de semnificație statistică n-a fost atins printre eșantioane, $p > 0,05$ (Tabelul 3.46).

Tabelul 3.46. Calea de depistare a pacienților cu tuberculoză pulmonară

Metoda de depistare	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Activă	102 (59,3±3,7)	39 (51,2±5,7)	>0,05
Pasivă	70 (40,7±3,7)	38 (48,7±5,7)	>0,05

Conform datelor obținute, prezentate în Tabelul 3.47, s-a stabilit durata de la apariția semnelor clinice până la adresarea la medic. Majoritatea bolnavilor cu tuberculoză sensibilă s-au adresat la medic în perioada până la 3 luni. Bolnavii cu rezultat Xpert negativ mai frecvent s-au adresat la medic până la 1 lună – 43 (61,4±5,8%) de cazuri, în perioada 1 lună-3 luni s-au adresat la medic 19 (27,2±5,3%) bolnavi și peste 3 luni – 8 (11,4±3,8%) persoane. Din al 2-lea eșantion al lotului de control majoritatea pacienților (20 (52,6±8,1%)) s-au adresat la medic în perioada 1-3 luni, până la o lună – 7 (18,4±6,3%) bolnavi, peste 3 luni – 11 (28,9±7,4%) bolnavi. Datele au fost statistic veridice pentru perioadele până la o lună și 1-3 luni.

Tabelul 3.47. Durata de la apariția semnelor clinice până la adresarea la medic

Durata de la apariția semnelor clinice până la adresare	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n= 70 (P±ES%)	n= 38 (P±ES%)	
Până la o lună	43 (61,4±5,8)	7 (18,5±6,3)	<0,001
1 lună – 3 luni	19 (27,2±5,3)	20 (52,6±8,1)	<0,05
>3 luni	8 (11,4±3,8)	11 (28,9±7,4)	>0,05

Așadar, din Tabelul 3.47 observăm, că în eșantionul cu Xpert negativ majoritatea pacienților s-au adresat la medic precoce în perioada până la o lună după apariția semnelor clinice, în eșantionul cu Xpert sensibil jumătate dintre bolnavi s-au adresat după asistență medicală în perioada 1 lună-3 luni.

Eșantionul de control cu rezultatul Xpert negativ majoritar a fost format din cazurile depistate precoce – 154 (89,5±2,3%) de pacienți și numai 18 (10,5±2,3%) cazuri au fost identificate cu întârziere (cu procesele pulmonare extinse în faza de distrucție). Eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil preponderent a fost format din cazurile depistate întârziat – 58 (74,4±4,9%) de persoane, urmate de cei care au fost depistați precoce – 19

(24,3±4,9%) pacienți, 1 (1,3±1,3%) pacient a fost depistat tardiv. Datele au fost statistic concludente ($p < 0,001$) pentru cazurile depistate precoce și întârziat (Tabelul 3.48).

Tabelul 3.48. Oportunitatea depistării cazurilor

Cazurile depistate	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Precoce	154 (89,5±2,3)	19 (24,3±4,9)	<0,001
Întârziat	18 (10,5±2,3)	58 (74,4±4,9)	<0,001
Tardiv	-	1 (1,3±1,3)	>0,05

Aproape 1/2 dintre pacienții eșantionului de control au fost inițial diagnosticați eronat cu altă patologie – „masca” TB. Aceasta se explică prin faptul că diagnosticul diferențial al tuberculozei neconfirmate bacteriologic este foarte dificil. Cea mai frecvent identificată „mască” TB a fost cea pneumonică – 25 (35,7±5,7%) și 25 (35,7±5,7%) de cazuri, respectiv, „mască” bronșitică s-a identificat la 17 (24,3±5,1%) bolnavi ai eșantionului cu rezultatul Xpert negativ și la 6 (15,8±5,9%) pacienți cu rezultatul Xpert MTB pozitiv /RIF sensibil, cu gripă au fost diagnosticați 12 (17,1±4,5%) persoane vs 4 (10,5±5,0%) pacienți. Nu se observă diferențe statistice între eșantioane (Tabelul 3.49).

Tabelul 3.49. „Măștile” tuberculozei

„Măștile” TB	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
„Masca” TB	70 (40,7±3,7)	38 (48,7±5,7)	>0,05
gripală	12 (17,1±4,5)	4 (10,5±5,0)	>0,05
pnemonică	25 (35,7±5,7)	25 (35,7±5,7)	>0,05
bronșitică	17 (24,3±5,1)	6 (15,8±5,9)	>0,05
hemoptoică	1 (1,4±1,4)	-	>0,05
laringiană	-	2 (5,2±3,6)	>0,05
altele	2 (2,9±1,9)	4(10,5±5,0)	>0,05

În ambele eșantioane de control au predominat pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, urmați de bolnavii de tuberculoză pulmonară diseminată. Tuberculoza pulmonară nodulară s-a constatat numai în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ, în 4 (2,3±1,1%) cazuri. Un singur (1,3±1,3%) pacient cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a fost depistat cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară. Apreciind analiza statistică, s-a constatat că pragul de semnificație statistică nu a fost atins, ceea ce denotă similitudinea eșantioanelor, fapt ce asigură comparabilitatea lor (Tabelul 3.50).

Tabelul 3.50. Formele clinice ale tuberculozei

Formele clinice	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
TPI	165 (95,9±1,5)	72 (92,3±3)	>0,05
TPN	4 (2,3±1,1)	-	<0,05
TPD	3 (1,7±0,9)	5 (6,4±2,8)	>0,05
TPFC	-	1 (1,3±1,3)	>0,05

Notă: TPI – tuberculoză pulmonară infiltrativă, TPN – tuberculoză pulmonară nodulară, TPD – tuberculoză pulmonară diseminată, TPFC – tuberculoză pulmonară fibro-cavitară.

Mai multe complicații s-au constatat printre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil: pleureziile – 4 (10,5±5,0%) cazuri, cu hemoptizie au fost 8 (10,3±3,4%) pacienți, 4 (5,1±2,5%) bolnavi cu atelectazie și câte 1 (1,3±1,3%) pacient cu hemoragie pulmonară, tuberculoza bronhiilor și pneumotorax spontan. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ la 6 (3,5±1,4%) pacienți procesul TB s-a complicat cu pleurezie exsudativă, la 3 (1,7±1,0%) – cu hemoptizie și la 2 (1,2±0,8%) bolnavi s-a constatat atelectazie. Pentru pacienții cu hemoptizie și pleurezie exsudativă valorile au atins pragul de semnificație statistică (Tabelul 3.51).

Tabelul 3.51. Complicațiile TB

Complicațiile	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
hemoptizie	3 (1,7±1,0)	8 (10,3±3,4)	<0,05
hemoragie	-	1 (1,3±1,3)	>0,05
pleurezie	6 (3,5±1,4)	9 (11,5±3,6)	<0,05
atelectazie	2 (1,2±0,8)	4 (5,1±2,5)	>0,05
tuberculoza bronhiilor	-	1 (1,3±1,3)	>0,05
pneumotorax spontan	-	1 (1,3±1,3)	>0,05

Modalitățile de debut clinic sunt variabile, mergând de la un debut asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, cu depistare ocazională sau întâmplătoare, până la un debut brusc (30-40%) cu hemoptizie (mergând 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 mucopulentă. Majoritatea pacienților eșantionului de control, la care tuberculoza a evoluat cu manifestări clinice, au avut debut insidios – clasic pentru tuberculoza pulmonară. La aproximativ 10% dintre pacienții ambelor eșantioane atât cu rezultatul testului Xpert

negativ, cât și su rezultatul testului Xpert sensibil s-a constatat debut subacut. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.52.

Tabelul 3.52. Debut

Debut clinic	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
acut	2 (1,2±0,8)	7 (9±3,2)	<0,05
subacut	18 (10,5±2,3)	10 (12,8±3,8)	>0,05
insidios	50 (29,1±3,5)	61 (78,2±4,7)	<0,001

În lotul de control atât la cei cu rezultatul Xpert negativ, cât și la cei cu Xpert poz/RIF sensibil majoritatea pacienților la internare au fost în stare generală relativ satisfăcătoare – 96 (55,8±3,8%) și 48 (61,5±5,5) de cazuri, respectiv. Starea de gravitate medie s-a stabilit la 70 (40,7±3,7%) de pacienți cu Xpert negativ și la 25 (32,1±5,3%) de pacienți cu Xpert poz/RIF sensibil. Corespunzător, 6 (3,5±1,4%) și 4 (5,1±2,5%) pacienți s-au aflat în stare gravă, în stare extrem de gravă s-a aflat 1 (1,3±1,3%) pacient cu rezultatul Xpert MTB poz/RIF sensibil. Datele au atins pragul de semnificație statistică, ceea ce denotă că gradul de deteriorare a stării generale este unul din criteriile definitorii ale severității tuberculozei pulmonare. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.53.

Evaluând starea generală a pacienților la externare, s-a constatat o ameliorare considerabilă: stare generală satisfăcătoare au avut 159 (92,5±2,0%) de bolnavi ai eșantionului cu Xpert negativ și 73 (93,5±2,8%) de pacienți din eșantionul cu Xpert sensibil, în stare generală de gravitate medie s-au aflat 10 (5,8±1,8%) și 2 (2,6±1,8%) bolnavi, respectiv, și numai 3 (1,7±1,0%) vs 2 (2,6±1,8%) bolnavi au rămas la finele tratamentului în stare generală gravă. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.53.

Tabelul 3.53. Starea generală a pacienților la internare (i) și externare (e)

Starea generală	Xpert neg.(i)	Xpert sens.(i)	p _i	Xpert neg.(e)	Xpert sens.(e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Satisf.	96 (55,8±3,8)	48 (61,5±5,5)	<0,05	159(92,5±2,0)	73 (93,5±2,8)	>0,05
Gr.medie	70 (40,7±3,7)	25 (32,1±5,3)	<0,05	10 (5,8±1,8)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Gravă	6 (3,5±1,4)	4 (5,1±2,5)	>0,05	3 (1,7±1,0)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Ext.gravă	-	1 (1,3±1,3)	>0,05	-	1 (1,3±1,3)	>0,05

La internare la toți pacienții, atât ai eșantionului cu rezultatul Xpert negativ, cât și la cei cu rezultatul Xpert poz/RIF sensibil, au fost prezente diferite manifestări clinice ale sindromului de intoxicație. La majoritatea (154 (89,5±2,3%)) pacienților eșantionului cu rezultatul Xpert negativ expresivitatea sindromului de intoxicație a fost calificată ca ușor pronunțată, la 12 (7±1,9%) pacienți sindromul de impregnare bacilară a fost moderat pronunțat, sindrom de intoxicație grav au avut 6 (3,5±1,4%) persoane. Aproape o jumătate (45 (57,7±5,6%)) dintre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert poz/RIF sensibil au avut sindrom de intoxicație ușor pronunțat, la 1/3 (28 (35,9±5,4%)) dintre bolnavi se atesta intoxicație tuberculoasă medie, cu sindrom de intoxicație grav și multiple manifestări clinice s-au identificat 5 (6,4±2,8%) persoane.

După finalizarea tratamentului antituberculos s-a atestat ameliorarea sindromului de intoxicație la majoritatea pacienților în ambele eșantioane. Numai 2 (1,2±0,8%) și 1 (1,3±1,3%) pacienți, respectiv, au rămas cu intoxicație severă, sindrom de intoxicație moderat pronunțat s-a constatat la 4 (2,3±1,1) vs 3 (3,8±2,2) pacienți, ușor pronunțat – la 14 (8,1±2,1) pacienți ai eșantionului cu rezultatul Xpert negativ și la 8 (10,3±3,4) persoane cu rezultatul Xpert poz/RIF sensibil (Tabelul 3.54).

Tabelul 3.54. Sindromul de intoxicație la internare (i) și la externare (e)

Sindrom de intoxicație	Xpert neg.(i)	Xpert sens.(i)	p _i	Xpert neg.(e)	Xpert sens.(e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Ușor	154 (89,5±2,3)	45 (57,7±5,6)	<0,001	14 (8,1±2,1)	8 (10,3±3,4)	>0,05
Moderat	12 (7±1,9)	28 (35,9±5,4)	<0,001	4 (2,3±1,1)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Grav	6 (3,5±1,4)	5 (6,4±2,8)	>0,05	2 (1,2±0,8)	1 (1,3±1,3)	>0,05

Sindromul bronho-pulmonar prezintă manifestări clinice din partea sistemului respirator. Conform expresivității sindromului bronho-pulmonar pacienții s-au repartizat practic similar celui de intoxicație. La internare la toți pacienții atât ai eșantionului cu rezultatul Xpert negativ, cât și la cei cu rezultatul Xpert poz/RIF sensibil au fost prezente diferite manifestări clinice bronho-pulmonare. La majoritatea (131 (76,2±3,2%) și 37 (47,4±5,7%)) pacienților ambelor eșantioane de control expresivitatea sindromului de intoxicație a fost ușor pronunțată. După externare numai aproximativ 10% au mai rămas cu sindromul bronho-pulmonar ușor pronunțat. Analizând statistic datele obținute, s-a constatat veridicitatea statistică la sindromul bronho-pulmonar ușor și moderat pronunțat, pragul de semnificație statistică nu a fost atins, fiindcă ponderea pacienților cu manifestări pulmonare a fost foarte mică. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.55.

Tabelul 3.55. Sindromul bronho-pulmonar la internare (i) și la externare (e)

Sindrom bronho-pulmonar	Xpert neg.(i)	Xpert sens.(i)	p _i	Xpert neg.(e)	Xpert sens.(e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Ușor	131 (76,2±3,2)	37 (47,4±5,7)	<0,05	17 (9,9±2,3)	9 (11,5±3,6)	>0,05
Moderat	33 (19,2±3,0)	34 (43,6±5,6)	<0,05	5 (2,9±1,3)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Grav	8 (4,6±1,6)	7 (9±3,2)	>0,05	3 (1,7±1,0)	2 (2,6±1,8)	>0,05

Pacienții eșantionului de control au atestat diverse semne clinice la internare. Cele mai frecvente simptome clinice în ambele eșantioane de control au fost fatigabilitatea și tusea uscată, urmate în ordinea descrescândă de așa manifestări clinice, ca subfebrilitatea, transpirațiile nocturne, anorexia și pierderea ponderală. Tusea umedă s-a înregistrat aproximativ la 10,5±2,3% din cazuri cu rezultatul Xpert negativ, în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil la 34,6±5,4% dintre pacienți, ceea ce denotă manifestări clinice mai exprimate în eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil. Semnele clinice, ca durerea toracică și dispneea, care de obicei apar în procese extinse, avansate cu implicarea pleurei, practic nu s-au constatat la pacienții eșantionului de control. Prezența simptomelor a fost evaluată și la externare. Numărul manifestărilor s-a redus considerabil, ceea ce ne permite să constatăm că răspunsul pacienților la tratament a fost adecvat. Comparând manifestările clinice în eșantioanele de control remarcăm, că la internare numărul pacienților cu tuse seacă, tuse productivă și dispnee a atins pragul de semnificație statistică (vezi Anexa 7).

Datele examenului obiectiv în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

Inspekția generală la internare ne-a demonstrat că majoritatea pacienților eșantionului de control au tip constituțional astenic, indicele masei corporale, de asemenea, a fost scăzut la mai mulți bolnavi. Cașexia, semnul intoxicației tuberculoase severe, a fost prezentă la 2 (2,6±1,8%) bolnavi din eșantionul cu rezultatul Xpert sensibil. Restul indicilor inspekției generale, ca poziția pacientului, tegumentele, mărirea g/l periferici, prezența edemelor, turgor, plica cutanată, de asemenea, au fost schimbați nesemnificativ. La externare s-a constatat ameliorarea datelor inspekției generale. Analizând statistic datele inspekției generale la internare și la externare s-a demonstrat lipsa diferențelor statistice, deoarece majoritatea pacienților eșantionului de control sunt depistați profilactic, precoce cu procese limitate, ceea ce denotă faptul că datele inspekției

generale sunt schimbate nesemnificativ la depistare și după tratament (vez, Anexa 8). Datele au relevat, că majoritatea pacienților eșantioanelor de control au fost astenici cu indicele masei corporale scăzute, cu atitudinea activă. Au predominat bolnavii cu tegumentele obișnuite, turgor normal și plica cutanată micșorată.

Examenul obiectiv al sistemului respirator atestă prezența schimbărilor minime la internare și externare. Unicul parametru unde s-a stabilit diferența statistică a fost prezența ralurilor la auscultatie. Datele obținute în cercetare relevă că la examenul obiectiv al pacientului cu rezultatul Xpert negativ și Xpert sensibil sunt prezente puține schimbări la examenul clinic al sistemului respirator (vezi Anexa 9). Datele au relatat, că la majoritatea pacienților eșantioanelor de control forma cutiei toracice era obișnuită, ambele părți simetrice, percutor s-a constatat sunet pulmonar clar, auscultativ – respirație veziculară, fără raluri. La examenul obiectiv al sistemului respirator nu s-au remarcat multiple schimbări patologice, fiindcă eșantioanele de control majoritar au fost prezentate din pacienți depistați precoce, prin examen profilactic cu procese unilaterale, limitate.

3.2.3. Rezultatele investigațiilor paraclinice, de laborator și eficacitatea tratamentului pacienților cu TB sensibilă

Pentru stabilirea și confirmarea diagnosticului de tuberculoză este necesar un șir de investigații: analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, examinarea sputei la BAAR, testul Xpert MTB/RIF, cultura sputei la MTB, testele de hibridizare pe bandă, examenul radiologic, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, bronhoscopia, spirografia ș.a.

În analiza generală a sângelui nu sunt caracteristice schimbări specifice pentru bolnavii de tuberculoză. La internare analiza generală a sângelui pentru majoritatea bolnavilor eșantionului de control nu a avut schimbări semnificative. Nivelul hemoglobinei în limitele normei (120-140 g/l) s-a constatat la (75 (96,2±2,2%)) bolnavi cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, $p < 0,05$. Anemia de gr. I s-a înregistrat la 5 (2,9±1,3%) pacienți cu rezultat negativ și la 12 (15,4±4,1%) persoane cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, datele au atins pragul de semnificație statistică. Mai multe cazuri de anemie de gradul II, III au fost înregistrate la bolnavii eșantionului cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil – 7 (9±3,2%) cazuri și 3 (3,8±2,2%) cazuri, respectiv. De anemie de gr. II au suferit 2 (1,2±0,8%) bolnavi din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ. La 1/3 dintre pacienții eșantionului de control a fost depistată leucocitoza (54 (31,4±3,5%) vs 29 (37,2±5,5%) de cazuri, respectiv). Aproape jumătate (102 (59,3±3,7%)) dintre bolnavii din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ și majoritatea (67 (85,9±3,9%)) pacienților cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au avut VSH accelerată, ce evidențiază prezența procesului

inflamator în organismul bolnavului, valorile au atins pragul de semnificație statistică. Restul parametrilor hemogramei n-au suferit schimbări considerabile.

La externare pacienți unici au rămas cu valorile hemogramei patologice schimbate. Din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ 4 (2,3±1,1%) persoane au fost cu ușoară eritrocitopenie, cu leucocitoză s-au constatat 18 (10,5±2,3%) cazuri, 45 (26,2±3,4%) de bolnavi au avut VSH accelerată.

Comparând datele prezentate în Tabelul 3.56, remarcăm diferența statistică concludentă printre eșantioanele de control la internare a valorilor Hb, eritrocitopeniei, leucocitelor, VSH, $p < 0,05$.

Tabelul 3.56. Analiza generală a sângelui (AGS) la internare (i) și la externare (e)

AGS	Xpert neg.(i)	Xpert sens.(i)	P _i	Xpert neg.(e)	Xpert sens.(e)	P _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Hb N	165 (95,9±1,5)	56 (71,8±5,1)	<0,05	170 (98,8±0,8)	75 (96,2±2,2)	>0,05
Anem. Gr. I	5 (2,9±1,3%)	12 (15,4±4,1)	<0,05	-	1 (1,3±1,3)	>0,05
Gr.II	2 (1,2±0,8)	7 (9±3,2)	>0,05	-	2 (2,6±1,8)	>0,05
Gr.III	-	3 (3,8±2,2)	>0,05	1 (0,6±0,6)	-	>0,05
Er N	161 (93,6±1,9)	52 (66,7±5,3)	>0,05	168(97,7±1,1)	75 (96,2±2,2)	>0,05
Er ↓	11 (6,4±1,9)	25 (32±5,3)	<0,05	4 (2,3±1,1)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Leuc N	118 (68,6±3,5)	49 (12,1±3,7)	<0,05	154(89,5±2,3)	68 (12,1±3,7)	<0,05
Leuc ↑	54 (31,4±3,5)	29 (37,2±5,5)	>0,05	18 (10,5±2,3)	10 (12,8±3,8)	>0,05
Lifmf N	153 (89±2,4)	72 (92,3±3,0)	>0,05	172 (100±0)	77 (98,7±1,3)	>0,05
Limf ↑	19 (11±2,4)	5 (6,4±2,8)	>0,05	-	1 (1,3±1,3)	>0,05
VSH N	70 (40,7±3,7)	11 (14,1±3,9)	<0,05	127(73,8±3,4)	69 (88,5±3,6)	<0,05
VSH↑	102(59,3±3,7)	67 (85,9±3,9)	<0,05	45 (26,2±3,4)	9 (11,5±3,6)	<0,05

Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau a gradului afectării țesutului hepatic. Se constată nivelul majorat al transaminazelor, glucozei etc. În pofida faptului că pacienții eșantioanelor de control au avut diverse patologii asociate, la majoritatea dintre ei analiza biochimică a sângelui n-a suferit schimbări esențiale. Aceasta se explică prin faptul că au predominat comorbiditățile în faza compensată, fără dezvoltarea relevantă a insuficienței organelor. Conform datelor prezentate în Anexa 5, s-a stabilit creșterea următorilor parametri biochimici: ALT, AST, bilirubina generală, creatinina, glucoza atât în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ, cât și în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, cu ușoară predominare în ultimul eșantion. Comparând și analizând statistic parametrii biochimici la

internare și la externare s-a menționat, că indicii au revenit la valori normale la majoritatea pacienților în ambele eșantioane, astfel tratamentul antituberculos nu a influențat negativ asupra evoluției patologiei asociate și stării generale a organismului (vezi Anexa 10).

Analiza generală a urinei, de obicei, pentru pacienții de tuberculoză este neinformativă. Uneori, la debutul patologiei apar proteinurie și posibile elemente unice de leucocite și eritrocite. Schimbările patologice apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ cu proteinurie a fost 1 (0,6±0,6%) pacient, cu hematurie – 2 (1,2±0,8%) pacienți, leucocite crescute în urină s-au constatat la 17 (10±2,3%) bolnavi (pacienți cu nivelul leucocitelor majorate în urină au fost mai mulți, iar acei cu leucociturie din cauza nerespectării condițiilor sanitaro-igienice nu au fost luați în considerare, fiindcă a doua urogramă a fost normală). În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil proteinuria s-a marcat la 2 pacienți, câte o persoană a avut hematurie și cilindru și 8 (10,3±3,4%) persoane – leucociturie, $p > 0,05$ (Tabelul 3.57).

Tabelul 3.57. Analiza generală a urinei la internare (i) și la externare (e)

Parametrii	Xpert neg.(i)	Xpert sens.(i)	p _i	Xpert neg.(e)	Xpert sens.(e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
N	148(86,1±2,6)	61(78,2±4,7)	>0,05	168(97,7±1,1)	71(91±3,2)	>0,05
proteinuria	1(0,6±0,6)	2(2,6 ±1,8)	>0,05	-	1(1,3±1,3)	>0,05
hematuria	2(1,2±0,8)	1(1,3±1,3)	>0,05	1(0,6±0,6)	-	>0,05
leucocituria	17(10±2,3)	8(10,3±3,4)	>0,05	2(1,2±0,8)	4(5,3±2,5)	>0,05
cilindruria	-	1(1,3±1,3)	>0,05	-	-	>0,05
mucozit	4(2,3±1,1)	5(6,4±2,8)	>0,05	1(0,6±0,6)	2(2,6±1,8)	>0,05

Din Tabelul 3.57 reiese, că majoritatea pacienților eșantioanelor de control au avut parametrii urogramei în limitele normei. Schimbări patologice în analiza generală a urinei au fost stabilite la pacienții cu patologii asociate din partea sistemului urogenital (pielonefrita cronică, glomerulonefrita cronică, cistita cronică). La externare starea acestor pacienți s-a ameliorat, fiind observată după normalizarea parametrilor urogramei.

La etapa actuală au fost atinse succese majore în confirmarea diagnosticului precoce al tuberculozei. Încă un deceniu în urmă principala metodă de identificare a tuberculozei era microscopia sputei la BAAR – metodă simplă, ieftină, rapidă. Actualmente au apărut teste molecular-genetice, care reprezintă metode rapide (rezultatele sunt obținute timp de 2-24 de ore) în stabilirea diagnosticului TB, și posibil noi metode molecular-genetice în curând vor elimina complet metodele microscopice. Dar atât metodele molecular-genetice, cât și cele microscopice

au avantajele și dezavantajele lor. Avantajul microscopiei directe este simplitatea, prețul redus, fiind accesibilă în toată lumea, iar dezavantajul microscopiei directe este sensibilitatea scăzută față de celelalte metode microbiologice. Testele molecular-genetice au sensibilitatea mult mai mare în comparație cu metodele microscopice, însă acestea sunt utilizate numai la anumite categorii de persoane, care prezintă manifestări clinice suspecte la TB și au un risc major în dezvoltarea tuberculozei sensibile și drogrezistente. La etapa actuală în Republica Moldova, când o persoană simptomatică se adresează la medic, acesteia îi sunt indicate toate investigațiile clinice, paraclinice, inclusiv microscopia sputei la BAAR și testul Xpert MTB/RIF, pentru stabilirea și confirmarea TB cât mai rapidă. Astfel, pentru diagnosticul precoce TB și TB MDR testele noi și cele vechi trebuie să fie utilizate rațional.

În cercetare au fost obținute următoarele date: în eșantionul cu rezultatul Xpert negativ 7 (4,1±1,5%) pacienți au avut microscopia pozitivă, la majoritatea (162 (94,2±1,8%)) bolnavilor rezultatul testului molecular-genetic a coincis cu microscopia sputei negativă. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat pacienți cu microscopia sputei pozitivă – 51 (66,7±3,7%) de cazuri. La 1/3 dintre bolnavi s-a constatat rezultatul microscopiei negativ. Astfel, s-a evidențiat sensibilitatea sporită a testului Xpert față de microscopie, $p < 0,05$. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.58.

Tabelul 3.58. Microscopia sputei la BAAR

Microscopia	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
+	7 (4,1±1,5)	51 (66,7±3,7)	p<0,05
-	162 (94,2 ±1,8)	26 (33,3 ±5,3)	p<0,001

Monitorizarea microscopică a pacienților cazuri noi cu tuberculoză sensibilă se efectuează conform Protocolului Clinic Național Tuberculoza la Adult: la 2, 3, 5, 6 luni de tratament. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ s-a constatat: la 4 pacienți negativarea sputei prin microscopie a fost atinsă la 4 luni, în 2 cazuri – la 3 luni, o persoană a rămas baciliferă și a fost calificată ca eșec terapeutic.

În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil la majoritatea (24 (47%)) bolnavilor conversia sputei s-a înregistrat la finele fazei intensive, la 19 (37,2%) bolnavi sputa s-a negativat la 3 luni de tratament specific, la 6 (11,8%) persoane – la 5 luni, o persoană a continuat să elimine bacili. Monitorizarea pacienților include și examenul bacteriologic la 2, 3, 5, 6 luni. La majoritatea (49 (62,8%)) pacienților sputa prin cultură s-a negativat la 2 luni, la 3 luni conversia

sputei s-a constatat în 19 (24,4%) cazuri, la 5 luni – la 8 (10,2%) bolnavi. La 6 luni un (1,3%) pacient a rămas bacilifer (Figura 3.5).

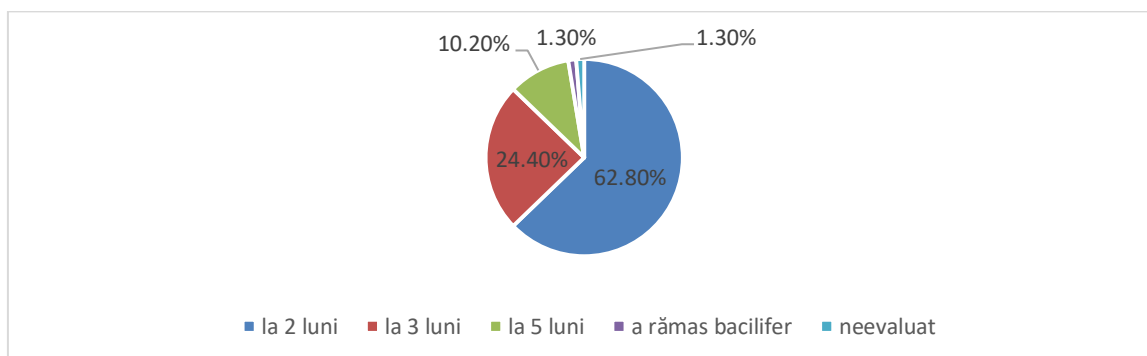


Figura 3.5. Negativarea sputei prin cultura bolnavilor din lotul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil.

Studiind aspectele radiologice ale pacienților incluși în studiu am constatat, că faza distructivă a procesului tuberculos a fost stabilită la 18 (10,5±2,3%) bolnavi cu rezultatul Xpert negativ, în eșantionul cu Xpert poz/RIF sensibil faza distructivă a procesului tuberculos s-a înregistrat la 58 (74,4±4,9%) de pacienții. Comparând eșantioanele s-a stabilit, că la pacienții cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil distrucția țesutului pulmonar s-a întâlnit mai rar, datele sunt statistic veridice. Diseminația procesului specific mai frecvent s-a înregistrat la bolnavii eșantionului cu Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil, $p < 0,05$. În eșantionul de control cu Xpert negativ majoritatea pacienților au fost cu procese unilaterale – 148 (86±2,6%) și limitate – 151 (87,8±2,5%) de cazuri, iar la bolnavii cu Xpert poz/RIF sensibil au predominat procesele bilaterale – 51 (65,4±5,4%), extinse – 48 (61,5±5,5%) de cazuri, pragul de semnificație statistică a fost atins (Tabelul 3.59).

Tabelul 3.59. Caracteristica radiologică a procesului

Radiologic	Xpert neg.	Xpert 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
Unilateral	148 (86±2,6)	27 (34,6±5,4)	<0,001
Bilateral	24 (14±2,6)	51 (65,4±5,4)	<0,001
Extins	21 (12,2±2,5)	48 (61,5±5,5)	<0,001
Limitat	151 (87,8±2,5)	30 (38,5±5,5)	<0,001

Dinamica radiologică la externare a constatat, că au predominat 152 (88,4±2,4%) și 66 (84,6±4,1%) de bolnavi cu rezorbția parțială, fără schimbări pe clișeu radiologic sau proces staționar au fost constatate 12 (7±1,9%) cazuri și 8 (10,3±3,4%) bolnavi, respectiv, după tratament

la 4 (2,2±1,1%) pacienți cu rezultatul Xpert negativ și la 1 (1,3±1,3%) bolnav cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil a fost obținută rezorbția totală și cu progresarea procesului radiologic au rămas 4 (2,3±1,1%) și 3 (3,8±2,2%) bolnavi ai eșantioanelor de control. Datele nu au fost concludente statistic, $p > 0,05$ (Tabelul 3.60).

Tabelul 3.60. Dinamica radiologică la externare

Dinamica radiologică	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Rezorbția totală	4 (2,2±1,1)	1 (1,3±1,3)	>0,05
Rezorbția parțială	152 (88,4±2,4)	66 (84,6±4,1)	>0,05
Fără schimbări	12 (7±1,9)	8 (10,3±3,4)	>0,05
Progresare	4 (2,3±1,1)	3 (3,8±2,2)	>0,05

Datele despre durata perioadei de la examinarea prin testul Xpert până la inițierea tratamentului obținute în cercetare sunt prezentate în Tabelul 3.61. Printre eșantioanele de control cu rezultatul Xpert negativ și Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil datele s-au repartizat aproximativ similar: până la o săptămână – 115 (66,9%) și 41(52,6%) de pacienți, respectiv, de la o săptămână până la 2 săptămâni – 49 (28,5%) vs 24 (30,8%) de pacienți, în perioada până la 3 săptămâni după examinarea prin Xpert au inițiat tratamentul specific 8 (4,6%) și 13 (7,6%) pacienți. Rapiditatea testului Xpert ne dă posibilitatea inițierii tratamentului cât mai precoce. Datele nu au atins pragul de semnificație statistică.

Tabelul 3.61. Durata de la examinarea prin Xpert până la inițierea tratamentului DOTS

Durata de la examinarea prin Xpert până la inițierea tratamentului DOTS	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Până la 1 săptămână	115 (66,9±3,6)	41(52,6±5,7)	<0,05
1-3 săptămâni	49(28,5±3,4)	24(30,8±5,2)	>0,05
Până la 3 săptămâni	8(4,6±1,6)	13(7,6±4,2)	<0,05

Pentru stabilirea și confirmarea diagnosticului de tuberculoză al pacienților incluși în studiu au fost utilizate mai multe metode de examinare: tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, fibrobronhoscopia, spirometria. Luând în considerare că actualmente metodele contemporane devin tot mai accesibile, totuși este necesar de a constata, că de tomografie computerizată au beneficiat 56 (32,6±3,6%) de cazuri cu rezultatul Xpert negativ și 33 (42,3±5,6%) de cazuri cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Fibrobronhoscopia a fost efectuată aproximativ la 50% dintre pacienți (79 (45,9±3,8%) și 42 (53,8±5,6%) de cazuri).

Toți pacienții au urmat tratamentul conform Protocolului Clinic Național Tuberculoza la Adulți, a fost indicată schema terapeutică standardă pentru cazuri noi cu tuberculoză sensibilă.

După ultimele recomandări ale OMS pacienții cu procesele tuberculoase limitate, fără eliminare de bacili, fără complicații sunt tratați în condiții de ambulatoriu. Conform datelor obținute în studiu 114 (66,3±3,6%) bolnavi ai eșantionului cu Xpert negativ s-au tratat în condiții de ambulatoriu. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil 26 (33,±5,3%) de bolnavi s-au tratat în condiții de ambulatoriu, datele au atins pragul de semnificație statistică, $p < 0,05$. Majoritatea pacienților în eșantionul de control au fost aderenți la tratament. Tratamentul a fost modificat la 5 (2,9±1,3%) pacienți și 4 (5,1±2,5%) pacienți, respectiv. Principala cauză a modificării tratamentului a fost dezvoltarea reacțiilor adverse, în special a celor majore. Modificările au fost efectuate în majoritatea cazurilor prin decizia CMC, numai la 1 (0,6±0,6%) pacient din eșantionul cu rezultatul Xpert negativ tratamentul a fost modificat prin decizia medicului (Tabelul 3.62).

Tabelul 3.62. Tratamentul TB sensibile

Tratamentul	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Tratament ambulatoriu	114 (66,3±3,6)	26 (33,±5,3)	<0,05
Trat. stand. inițiat	162 (94,2±1,8)	65 (83,3±4,2)	<0,05
Trat. individ. inițiat	10 (5,8±1,8)	13 (16,7±4,2)	<0,05
Tratament regulat	162 (94,2±1,8)	70 (89,7±3,4)	>0,05
Tratament neregulat	10 (5,8±1,8)	8 (10,3±3,4)	>0,05
Tratament modificat	5 (2,9±1,3)	4 (5,1±2,5)	>0,05
RA majore	5 (2,9±1,3)	4 (5,1±2,5)	>0,05
Modific. trat. după decizia medicului	1 (0,6±0,6)	-	>0,05
Modif. trat. după decizia CMC	4 (2,3±1,1)	4 (5,1±2,5)	>0,05

Conform datelor prezentate în Tabelul 3.63 majoritatea pacienților au finalizat tratamentul după schema standard pentru cazuri noi cu tuberculoză sensibilă. În ambele eșantioane de control au predominat pacienții care au finalizat tratamentul la 6 luni, 2 luni de fază intensivă și 4 luni de fază de continuare – un curs complet de tratament TB sensibilă pentru cazuri noi. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ au finalizat tratamentul la 6 luni 158 (91,9±2,1%) de pacienți, mai mult de 6 luni au continuat tratamentul 3 (1,7±0,9%) bolnavi, care au fost calificați ca „eșec terapeutic”, mai puțin de 6 luni au urmat tratamentul bolnavii pierduți din supaveghere: până la 2 luni s-a tratat 1 (0,6±0,6%) pacient, până la 4 luni – 2 (1,2±0,8%) și mai puțin de 5 luni au urmat tratamentul 7 (4,1±1,5%) pacienți. Îdentice s-au repartizat bolnavii în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB

pozitiv/RIF sensibil: au finalizat un curs complet de tratament specific de 6 luni 67 (85,9±3,9%) de bolnavi, au continuat peste 6 luni 2 (2,6±1,8%) persoane, până la 5 luni s-au tratat 5 (6,4±2,8%) pacienți, în 3 (3,8±2,2%) cazuri tratamentul a fost continuat până la 4 luni și 1 (1,3±1,3%) bolnav a fost pierdut din supraveghere până la 2 luni.

Tabelul 3.63. Durata tratamentului la bolnavii cu TB sensibilă

Durata tratamentului (DOTS)	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n= 172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
>2 luni	1 (0,6±0,6)	1 (1,3±1,3)	>0,05
4 luni	2 (1,2±0,8)	3 (3,8±2,2)	<0,001
5 luni	7 (4,1±1,5)	5 (6,4±2,8)	<0,001
6 luni	158 (91,9±2,1)	67 (85,9±3,9)	<0,001
<6 luni	3 (1,7±0,9)	2 (2,6±1,8)	>0,05

Majoritatea reacțiilor adverse care apar la administrarea preparatelor antituberculoase nu sunt severe și pot fi tratate fără întreruperea tratamentului. Dacă reacțiile adverse nu sunt corect tratate, există un risc major de abandon și/sau eșec în terapia antituberculoasă. Cel mai frecvent reacțiile adverse apar în primele săptămâni de tratament. La apariția reacțiilor adverse poate contribui asocierea cu alte maladii și/sau condiții.

Conform datelor obținute în cercetare, care sunt prezentate în Tabelul 3.64, cele mai frecvente reacții adverse sunt din partea sistemului gastrointestinal: 79 (45,9±3,8%) de cazuri la pacienții cu rezultatul Xpert negativ și 45 (57,7±5,6%) de cazuri la bolnavii cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil. Au predominat reacțiile adverse minore, care nu necesită sistarea tratamentului specific și sunt corectate prin tratament simptomatic. Predominarea reacțiilor adverse minore este explicată prin vârsta tânără a bolnavilor (până la 44 de ani), prezența comorbidităților în stadiile compensate. Datele n-au atins pragul de semnificație statistică, astfel la bolnavii de tuberculoză sensibilă apariția reacțiilor adverse mai mult este influențată de prezența patologiei asociate, gradul de compensare a acesteia și starea generală a organismului bolnavului.

Tabelul 3.64. Reacțiile adverse

RA	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Mixte	17 (9,9±2,3)	14 (17,9±4,3)	>0,05
Majore	5 (2,9±1,3)	4 (5,1±2,5)	>0,05
Minore	75 (46,6±3,8)	44 (56,4±5,6)	>0,05
Sindr. dispept.	79 (45,9±3,8)	45 (57,7±5,6)	>0,05
Artralгии	35 (20,3±3,1)	21 (12,1±3,7)	>0,05
Erupt. cutanate	18 (10,5±2,3)	9 (11,5±3,6)	>0,05
Altele	13 (7,6±2,0)	6 (7,7±3,0)	>0,05

Tactica medicului la apariția reacțiilor adverse a fost următoarea. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ la 12 (7±1,9%) pacienți în urma apariției reacțiilor adverse tratamentul a fost sistat timpuriu, în 9 (5,2±1,7%) cazuri a fost micșorată doza preparatelor care au provocat efect nedorit, la majoritatea (151 (87,8±2,5%)) pacienților reacțiile adverse au fost corijate prin administrarea tratamentului simptomatic. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil au predominat 72 (92,3±3,0%) de bolnavi cu tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse, la 2 (2,6±1,8%) pacienți a fost micșorată doza, sistarea timpurie a avut loc în 3 (3,8±2,2%) cazuri și la 1 (1,3±1,3%) pacient tratamentul a fost sistat definitiv, în urma dezvoltării reacției adverse majore (hepatită toxică).

Evaluarea tratamentului bolnavilor de tuberculoză sensibilă s-a efectuat la sfârșitul fazei de continuare a tratamentului antituberculos. Succesul tratamentului reprezintă sumarul din rezultatele pozitive ale tratamentului: vindecat și tratament încheiat. În ambele eșantioane rata succesului de tratament a atins nivelul recomandat de OMS. În eșantionul cu rezultatul Xpert negativ succesul tratamentului a constituit 158 (91,9±2,1%) de cazuri: vindecați au fost 23 (13,4±2,6%) de bolnavi și au încheiat tratamentul 135 (78,5±3,1%) de pacienți. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil succesul a constituit 67 (85,9±3,9%) de cazuri: vindecați – 50 (64,1±5,4%) de pacienți, și-au încheiat tratamentul 17 (21,8±4,7%) bolnavi. Comparând ratele succesului tratamentului printre eșantioane, s-a constatat absența diferenței statistice concludente, astfel rezultatele pozitive ale tratamentului printre aceste loturi sunt practic similare. 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 1 (0,6±0,6%) persoană 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%) persoană a decedat de progresarea TB. Datele sunt prezentate în Tabelul 3.65.

Tabelul 3.65. Rezultatele tratamentului

Rezultatele tratamentului	Xpert neg.	Xpert sens.	p
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Vindecat	7 (4,1 ±2,6)	50 (64,1 ±5,4)	<0,001
Trat. încheiat	154 (89,5±3,1)	17 (21,8±4,7)	<0,001
Eșec terap.	-	2 (2,6±1,8)	-
Pierdut din suprav.	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 tratam.	161 (93,6±2,1)	67 (85,9±3,9)	>0,05

Pentru a spori succesul tratamentului suntem obligați să înțelegem cauzele rezultatelor nedorite ale tratamentului antituberculos. Dintre pacienții eșantionului cu rezultatul Xpert negativ

3 bolnavi au întrerupt tratamentul și au plecat definitiv din țară, 7 persoane au plecat temporar. În eșantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF sensibil 8 bolnavi au abandonat tratamentul fiind plecați temporar din țară, iar un pacient a întrerupt tratamentul din cauza intoleranței severe la preparatele antituberculoase.

Analiza comparativă a eșantioanelor de control a constatat următoarele diferențe: a) în eșantionul cu Xpert negativ coeficientul B/F a fost de 1,2:1, vârsta pacienților s-a extins până la 64 de ani, mai frecvent s-au stabilit condiții nesatisfăcătoare de trai, mai mulți bolnavi au avut poliță medicală obligatorie, au avut un nivel de instruire mai înalt, au fost mai mulți din focare duble și de deces, au înregistrat numai câte 1-2 boli concomitente. Au predominat metoda activă de depistare, adresarea precoce până la o lună, debutul insidios, manifestările clinice mai ușoare, cazuri unice de microscopie a sputei la BAAR pozitivă, procese limitate, unilaterale, tratamentul în condiții de ambulatoriu în 2/3 din cazuri și un succes înalt al tratamentului; b) în eșantionul cu rezultatul Xpert MTB pozitiv/RIF sensibil coeficientul B/F a fost de 2,1:1, vârsta până la 54 de ani, condiții de trai nesatisfăcătoare în 1/3 din cazuri, nivel de instruire scăzut, numai în jumătate din cazuri cu polița de asigurare, divorțați, migranți, foști deținuți, consumatori habituali de alcool, utilizatori de droguri, prezența a 2-3 și mai multe patologii asociate, metoda pasivă de depistare, adresare tardivă la medic, complicații mai frecvente, manifestări clinice mai pronunțate, numai în 2/3 din cazuri coincidența microscopiei cu Xpert pozitiv, predominarea proceselor distructive, diseminate, extinse, bilaterale. Tratamentul a fost efectuat în ambulatoriu în 1/3 din cazuri, succesul tratamentului fiind mai scăzut față de eșantionul cu Xpert negativ.

3.3. Concluzii la capitolul 3

1. Pacientul cu TB MDR este un bărbat cu vârsta între 35-44 de ani, fumător, consumator de băuturi alcoolice în exces, muncitor necalificat, predominant din contactul apropiat cu bolnavi de TB și preponderent depistat prin adresare.
2. Bolnavul de TB sensibilă este un adult tânăr, fără deprinderi nocive, cu studii medii speciale sau superioare, identificat prin control profilactic, datorită patologiilor asociate. Starea generală a pacienților eșantionului de control este majoritar relativ satisfăcătoare, cu manifestări clinice neînsemnate.
3. Analiza comparativă a eșantioanelor de studiu (Xpert rezistent și cultură rezistentă) și a eșantionului de control cu Xpert sensibil a constatat următoarele: predominarea mai mare a bărbaților în eșantionul de studiu cu cultură rezistentă, coeficientul B/F=3:1, condiții nesatisfăcătoare de trai și persoane neangajate în majoritatea cazurilor, muncitori necalificați cu studii medii incomplete sau fără studii, frecvente contacte duble, focare MDR și de deces,

consumatori habituali de alcool, etilism cronic, utilizatori de droguri, mai frecvente patologii asociate, predominarea depistării pasive, cu depistarea cazurilor majoritar întârziat și tardiv, un număr mai mare de complicații, starea generală de gravitate medie, gravă și extrem de gravă, expresivitatea sindroamelor de intoxicație și bronho-pulmonar moderată și pronunțată, anemia, VSH accelerată, 2/3 din cazuri cu Xpert rezistent, gradul înalt de distrucție, procese pulmonare extinse, bilaterale. Conversia sputei la pacienții cu Xpert rezistent se înregistrează în luna a 2-a, a 3-a de tratament, la pacienți cu cultură rezistentă conversia sputei este mai tardivă, iar 1/3 dintre bolnavi rămân baciliferi după luna a 21-a. În condiții de ambulatoriu s-au tratat 1/3 din cazurile cu Xpert sensibil și rezistent și în niciun caz cu cultură rezistentă, cu modificare a tratamentului în legătură cu prezența mare a fenomenelor adverse. Succesul tratamentului a atins cota recomandată de OMS în eșantionul de control, iar în eșantioanele de studiu a fost mai redus la pacienții cu Xpert rezistent și jos la bolnavii cu cultură rezistentă.

CONCLUZII GENERALE

1. Factorii de risc pentru TB MDR sunt identici celor pentru dezvoltarea TB sensibile. Factorii de risc au fost ierarhizați în funcție de gradul de influență la apariția maladiei. 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. Intervalul de încredere și mărimea lui a demonstrat, că legătura identificată dintre factori și dezvoltarea patologiei este statistic concludentă.
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 PRACTICE

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 Xpert a pacienților cu TB MDR și inițierii prompte a tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. Agrawal Monika, Bajaj Shish, Dutt Sarjana. Comparative Study of GeneXpert with ZN Stain and Culture in Samples of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 May, Vol-10(5): DC09-DC12 DOI: 10.7860/JCDR/2016/18837. 7755 p. 9 – 12.
2. Alonso-Coello P., Schünemann H., Moberg J., Brignardello-Petersen R., Akl E., Davoli M., Treweek S., Mustafa R.-A., Rada G., Rosenbaum S., Morelli A., Guyatt G. H., Oxman A. D. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28; 353: i2016. doi: 10.1136/bmj. i2016 20.
3. Luetkemeyer F. Anne, Firnhaber Cynthia, Kendall A. Michelle, Wu Xingye, Mazurek H. Gerald, Benator A. Debra, Arduino Roberto, Fernandez Michel, Guy Elizabeth, Johnson Pamela et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF Versus AFB Smear and Culture to Identify Pulmonary Tuberculosis in Patients with Suspected Tuberculosis from Low and Higher Prevalence Settings. *Infection Disease*, 2016, nr. 62 (9), p. 1081–1088.
4. Annual status report, TB India 2015 http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ifkstKIE98oJ:www.tbcindia.nic.in/index1.php%3Fflang%3D1%26level%3D1%26sublinkid%3D4160%26lid%3D2807+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=in3241564809_eng.pdf?ua=1.
5. Armand S., Vanhuls P., Delcroix G., Courcol R., Lematre N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1772–76.
6. Balcells M. E., Garcia P., Chanqueo L. Rapid molecular detection of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Santiago. Chile. *Inf J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(10):1349–53. [PubMed].
7. Banada P. P., Sivasubramani S. K., Blakemore R. Containment of bioaerosol infection risk by the Xpert MTB/RIF assay and its applicability to point-of-care settings. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3551–7. [PMC free article] [PubMed].
8. Barnard D. A., Irusen E. M., Bruwer J. W., Plekker D., Whitelaw A. C., Deetlefs J. D. et al. The utility of Xpert MTB/RIF performed on bronchial washings obtained in patients with suspected pulmonary tuberculosis in a high prevalence setting. *BMJ Pulm Med*. 2015;15:103.

9. Barnard M., Albert H., Coetzee G., O'Brien R., Bosman M. E.. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med.*2008;177(7):787–92. [PubMed].
10. Barnard M., Gey van Pittius N. C., Helden van P. D., Bosman M., Coetzee G., Warren R. M. The diagnostic performance of the GenoType MTBDRplus version 2 line probe assay is equivalent to that of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3712–6. [PMC free article] [PubMed].
11. Barnard M., Warren R., Van Pittius N. G. Genotype MTBDRsl line probe assay shortens time to diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in a high-throughput diagnostic laboratory. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1298–305. [PubMed].
12. Bates M., O'Grady J., Maeurer M.. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):36–42. [PubMed].
13. Bevilaqua A., Boletim tuberculose 2014. Available at: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=wXJ%2BKouHyII%3D>. Accessed 28 August 2015.
14. Blakemore R., Story E., Helb D. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay., *J Clin Microbiol*, 2010; 48(7):2495–501.
15. Blakemore R., Story E., Helb D. et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2495–501. Google Scholar CrossRef PubMed.
16. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. Rapid molecular detection of tuberculosis and Rifampin resistance., *N Engl J Med*, 2010; 363(11):1005–15.
17. Boehme C. C., Nicol M. P., 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.
18. Boehme C. C., Nicol M. P., Nabeta P., Michael J. S., Gotuzzo E., Tahirli R. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011; 377(9776):1495–505. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60438-8 PMID: 21507477.
19. Boehme C. C., Nicol M. P., Nabeta P. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011;377(9776):1495–505. [PMC free article] [PubMed].
20. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and Rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005–15. Google Scholar CrossRef PubMed.

21. Bowles E. C., Frey e B., Ingen van J., Mulder B., Boeree M. J., Soolingen van D. Xpert MTB/RIF[®], a novel automated polymerase chain reaction–based tool for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:988–89.
22. Brossier F., Veziris N., Aubry A., Jarlier V., Sougakoff W.. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1683–9. [PMC free article][PubMed].
23. Brossier F., Veziris N., Jarlier V., Sougakoff W.. Performance of MTBDR plus for detecting high/low levels of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to isoniazid. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):260–5. [PubMed].
24. Brown C. A., Lilford R. J. The stepped wedge trial design: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2006 6:54. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-6-54.pdf> [cited 2014 Feb 19] PMID: 17092344.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:7 – 10.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including Rifampin-resistant strains, and considerations for its use in United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:821–7.PubMed.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory user guide for U.S. public health laboratories: molecular detection of drug resistance (MDDR) in *M. tuberculosis* complex by DNA sequencing (version2.0). Available at: <http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/mddrusersguide.pdf>. Accessed 30 March 2015.
28. Cepheid. Xpert MTB/RIF. Package insert. Cepheid: Sunnyvale, CA, July 2013.
29. Chang K., Lu W., Wang J., Zhang K., Jia S., Li F. et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and RIFampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a metaanalysis. *J Infect. Diseases,* 2012; 64(6): p. 580–88.
30. Churchyard G., McCarthy K., Fielding K. L., Stevens W., Chihota V., Nicol M. et al. Effect of Xpert MTB / RIF On Early Mortality in Adults With Suspected TB: A Progmmatic Randomized Trial. *CROI.* 2014; Abstract.
31. Churchyard G. J., Stevens W. S., Mametja L. D., McCarthy K. M., Chihota V., Nicol M. P., Erasmus L. K., Ndjeka N. O., Mvusi L., Vassall A., Sinanovic E., Cox H. S., Dye C., Grant A. D. and Fielding K. L., 2015, Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initialdiagnostic

- test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF, *Lancet Glob Health*, 3, 8, p.450 – 457.
32. Clouse K., Page-Shipp L., Dansey H. et al. Implementation of Xpert MTB/RIF for routine point-of-care diagnosis of tuberculosis at the primary care level. *S Afr Med J* 2012;805-7.
 33. Cobelens F., Van den Hof S., Pai M., Squire S., Ramsay A., Kimerling M. Which new diagnostics for tuberculosis, and when? *J Infect Dis.* 2012; 205 Suppl S191–8.
 34. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO, 2014.
 35. Cornaglia G., Courcol R., Herrmann J.-L., Kahlmeter G., Peigue-Lafeuille H., Vila J. *European Manual of Clinical Microbiology*, first edition, ESCMID, 2012.
 36. Cox H.-S., Daniels J.-F., Muller O., Nicol M.-P., Cox V., Van Cutsem G. et al. Impact of Decentralized Care and the Xpert MTB / RIF Test on Rifampicin-Resistant Tuberculosis Treatment Initiation in Khayelitsha, South Africa. *Open Forum Infectious Diseases.* 2015; 2(1): ofv014). Available from: <http://ofid.oxfordjournals.org/content/2/1/ofv014.full.pdf+html> [cited 2015 Jun 9] doi: 10.1093/ofid/ofv014 PMID: 26034764.
 37. Cox H.-S., Mbhele S., Mohess N., Whitelaw A., Muller O., Zemanay W. et al. Impact of Xpert MTB / RIF for TB Diagnosis in a Primary Care Clinic with High TB and HIV Prevalence in South Africa. *Open Forum Infectious Diseases.* 2015.
 38. Creswell J., Codlin A., Andre E. et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. *BMC Infect Dis* 2014; 14:2.
 39. Crudu V., Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Turcan N., Allerheiligen V., Hillemann A. The new version of molecular genetics methods for detection of tuberculosis and resistance to Rifampicin and Isoniazid. *Bulletin of the Academy of Science of Republic of Moldova*, 4(36) 2012, Chisinau 2012, ISSN 1857-0011.
 40. Crudu V., Stratan E., Romancenco E., Moraru N., Turcan N., Allerheiligen V., 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.
 41. 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.
 42. Crudu V., Romancenco E., Noroc E., Turcan N., Domete L., Alexandru S., Chesov D., Niemann S., Merker M., Rüscher-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.
43. Crudu V. Principiile de interpretare a rezultatelor testării rezistenței *M. tuberculosis* prin metode molecular-genetice: Xpert®MTB/RIF. Recomandări metodice. Chișinău, 2016.
 44. 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.
 45. Crudu V., Romancenco E. Diagnosticul microbiologic al tuberculozei – GHID. Ministerul Sănătății din Rep. Moldova. Institutul de Ftiziopneumologie. Lab. Național de Referință în microbiologia tuberculozei, 2012.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Crudu V., Botnaru V., 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.
 51. Denkinger C. M., Kik S. V., Pai M. Robust, reliable and resilient: designing molecular tuberculosis tests for microscopy centers in developing countries. Expert Rev Mol Diagn 2013; 13:763–7.
 52. Denkinger C. M., Nicolau I., Ramsay A., Chedore P., Pai M. Are peripheral microscopy centres ready for next generation molecular tuberculosis diagnostics? Eur Respir J 2013; 42:544–7.

53. Dorman S. E., Chihota V. N., Lewis J. J. Genotype MTBDRplus for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance in strains from gold miners in South Africa. *J Clin Microbiol.*2012;50(4):1189–94. [PMC free article] [PubMed].
54. Dowdy D.W., Brien MAO, Bishai D. Cost-effectiveness of novel diagnostic tools for the diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12(9):1021–9. PMID: 18713499.
55. Durovni B., Saraceni V., Hof van den S., Trajman A., Cordeiro-Santos M., Cavalcante S. et al. Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A SteppedWedge Cluster-Randomized Trial. *PLoS Med.* 2014 Dec; 11(12):e1001766. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490549> [cited 2014 Dec 10] doi: 10.1371/journal.pmed.1001766 PMID: 25490549.
56. ECDC/WHO Regional Office for Europe – Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, Stockholm: ECDC 2013.
57. El-Hajj H. H., Marras S. A., Tyagi S., Kramer F. R., Alland D.. Detection of RIFampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in a single tube with molecular beacons., *J Clin Microbiol*, 2001; 39(11):4131–7.
58. Evangelopoulos D., McHugh T.D. Improving the tuberculosis drug development pipeline. *Chem Biol Drug Des* 2015;86:951–60. [PubMed].
59. Evans C. A. GenXpert – a game changer for tuberculosis control? *PLOS MED.* 2011;8:e1001064.
60. Falzon D., Mirzayev F., Wares F. et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J* 2015;45:150–60. [PMC free article] [PubMed].
61. FIND Report: Performance of Xpert MTB/RIF Version G4 Assay. Geeva. 2013.
62. Friedrich S. O., Groote-Bidlingmaier von F., Diacon A. H. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pleural tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4341–2. [PMC free article] [PubMed].
63. 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.
64. Georghiou S. B., Magana M., Garfein R. S., Catanzaro D. G., Catanzaro A., Rodwell T. C. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review. *Plo Sone.* 2012; 7(3): e33275. [PMC free article] [PubMed].
65. Getahun H., Harrington M., O’Brien R., Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet.* 2007; 369(9578):2042–9. PMID: 17574096.

66. Gupta R., Geiter L. J., Wells C. D., et al. Delamanid for extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2015;373:291–2. [PubMed].
67. Gupta S., Granich R., Date A. et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1149–58. [PubMed].
68. Gupta V., Kerry V. B., Goosby E., Yates R. Politics and universal health coverage. The post-2015 global health agenda. *N Engl J Med* 2015;373:1189–92. [PubMed].
69. Havlir D. V., Getahun H., Sanne I., Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics., *JAMA*, 2008; 300(4):423–30.
70. Helb D., Jones M., Story E. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampin resistance by use of on-demand near-patient technology., *J Clin Microbiol*, 2010; 48(1):229–37.
71. Herbert N., George A., Baroness Masham of I et al. World TB Day 2014: finding the missing 3 million. *Lancet* 2014;383:1016-8. [PubMed].
72. Hill P. S., Buse K., Brolan C. E., Ooms G. How can health remain central post-2015 in a sustainable development paradigm? *Global Health* 2014;10:18. [PMC free article] [PubMed].
73. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/country-work/republic-of-moldova>.
74. Ignatyeva O., Kontsevaya I., Kovalyov A.. Detection of resistance to second-line antituberculosis drugs by use of the genotype MTBDRsl assay: a multicenter evaluation and feasibility study. *J Clin Microbiol*.2012;50(5):1593–7. [PMC free article] [PubMed].
75. International standard for tuberculosis care, 3rd edition, 2014 www.who.int/tb/publications/standards-tb-care-2014/.
76. Jenkins H., Crudu V., Soltan V., Ciobanu A., Domete L., Cohen T. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova. *Eur Respir J*. 2014 April; 43(4): 1132–1141. doi:10.1183/09031936.00203613.
77. Kakkar A. K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls. *Tuberculosis (Edinb)* 2014;94:357–62. [PubMed].
78. Kaufmann S. H., Lange C., Rao M. et al. Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies: a state of the art review. *Lancet Respir Med* 2014;2:301-20. [PubMed].
79. Kerschberger B., Hilderbrand K., Boulle A. M. et al. The effect of complete integration of HIV and TB services on time to initiation of antiretroviral therapy: a before-after study. *PLoS One* 2012;7:e46988. [PMC free article] [PubMed].

80. Khalil K. F., Butt T. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage gene xpert in smear- negative and sputum-scarce pulmonary tuberculosis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2015;25(2):115–18.
81. Kim S. Y., Kim H., Kim S. Y.. The Xpert(R) MTB/RIF assay evaluation in South Korea. a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(11):1471–6. [PubMed].
82. Kontsevaya I., Ignatyeva O., Nikolayevskyy V.. Diagnostic accuracy of the genotype MTBDRsl assay for rapid diagnosis of extensively drug-resistant tuberculosis in HIV-coinfected patients. *J Clin Microbiol.*2013;51(1):243–8. [PMC free article] [PubMed].
83. Lacerda S., Abreu Temoteo R., Monteiro de Figueiredo T. et al. Individual and social vulnerabilities upon acquiring tuberculosis: a literature systematic review. *Int Arch Med* 2014;7:35. [PMC free article] [PubMed].
84. Langley I., Doulla B., Lin H.-H., Millington K., Squire B. Modelling the impacts of new diagnostic tools for tuberculosis in developing countries to enhance policy decisions. *Health Care Manag Sci.* 2012; 15-(3):239–53. doi: 10.1007/s10729-012-9201-3 PMID: 22674467.
85. Langley I., Lin H.-H., Egwaga S., Doulla B., Ku C.-C., Murray M. et al. Assessment of the patient, health system, and population effects of Xpert MTB/RIF and alternative diagnostics for tuberculosis in Tanzania: an integrated modelling approach. *Lancet Glob Heal.* 2014; 2(10):e581–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304634> [cited 2015 Jun 5].
86. Lawn S. D., Brooks S. V., Kranzer K., Nicol M. P., Whitelaw A., Vogt M. et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and Rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med.* 2011; 8(7): e1001067. Available from:<http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pmed.1001067&representation=PDF> [cited 13] doi: 10.1371/journal.pmed.1001067 PMID: 21818180.
87. Lawn S. D., Brooks S. V., Kranzer K. Screening for HIV-associated tuberculosis and Rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS medicine.*2011;8(7): e1001067. [PMC free article] [PubMed].
88. Lawn S. D., Nicol M. P. Xpert MTB/RIF assay: development. evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and Rifampicin resistance., *Future Microbiol,* 2011; 6(9):1067–82.
89. Lawn S. D., Wood R. Tuberculosis in antiretroviral treatment services in resource-limited settings: addressing the challenges of screening and diagnosis. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 4:S1159–67.[PMC free article] [PubMed].

90. Lawn S. D., Zumla A. I. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert((R)) MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(6): 631–5. [PMCfree article] [Pub Med].
91. Lee H. Y., Seong M. W., Park S. S., Hwang S. S., Lee J., Park Y. S. et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(7):917–21.
92. Ligthelm L. J., Nicol M. P., Hoek K. G.. Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of tuberculous lymphadenitis from fine-needle-aspiration biopsy specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11): 3967–70. [PMC free article] [Pub Med].
93. Ling D. I., Zwerling A. A., Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1165–74. [PubMed].
94. Lomazzi M., Borisch B., Laaser U.. The millennium development goals: experiences, achievements and what's next. *Glob Health Action* 2014; 7:2369. [PMC free article] [Pub Med].
95. Lönnroth K., Glaziou P., Weil D. et al. Beyond UHC: monitoring health and social protection coverage in the context of tuberculosis care and prevention. *PLoS Med* 2014;11: e1001693. [PMC free article] [Pub Med].
96. Malbruny B., Le Marrec G., Courageux K., Leclercq R., Cattoir V. Rapid and efficient detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory samples. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:553–55.
97. Marlowe E. M., Novak-Weekley S. M., Cumpio J., Sharp S. E., Momeny M. A., Babst A. et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1621–23.
98. Mase S. R., Ramsay A., Henry M., Hopewell P. C., Cunningham J. et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(5):485–95. PMID: 17439669.
99. Menzies N. A., Cohen T., Lin H. H., Murray M., Salomon J. A. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. *PLoS medicine.* 2012;9(11):e1001347. [PMC free article] [PubMed].
100. Meyer-Rath G., Long L., MacLeod W., Sanne I., Stevens W. et al. The impact and cost of scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa. *PLoS One.* 2014; 7(5):e36966. Available from: [http:// journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036966](http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036966) [cited 2013 Feb 28] doi: 10.1371/ journal.pone.0036966 PMID: 22693561.
101. Meyer-Rath G., Schnippel K., Long L. The impact and cost of scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa. *PloS one.* 2012;7(5):e36966. [PMC free article] [PubMed].

102. Middelkoop K., Bekker L.-G., Myer L., Whitelaw A., Grant A., Kaplan G. et al. Antiretroviral program associated with reduction in untreated prevalent tuberculosis in a South African township. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(8):1080–5. doi: 10.1164/rccm.201004-0598OC PMID: 20558626.
103. Miller M. B., Popowitch E. B., Backlund M. G., Ager E. P. Performance of Xpert MTB/RIF RUO assay and IS6110 real-time PCR for Mycobacterium tuberculosis detection in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3458–62.
104. 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.*
105. Moliva J. I., Turner J., Torrelles J. B. Prospects in Mycobacterium bovis Bacille Calmette et Guérin (BCG) vaccine diversity and delivery: why does BCG fail to protect against tuberculosis? *Vaccine* 2015; 33:5035–41. [PMC free article] [PubMed].
106. Mupfumi L., Makamure B., Chirehwa M., Sagonda T., Zinyowera S., Mason P. et al. Impact of Xpert MTB/RIF on Antiretroviral Therapy-Associated Tuberculosis and Mortality: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Open forum infectious diseases.* 2014; 1 (1): ofu038 (1–8). Available from <http://ofid.oxfordjournals.org/content/1/1/ofu038.full.pdf+html> [cited 2015 March 20] doi: 10.1093/ofid/ofu038 PMID: 25734106.
107. Murray C. J. Shifting to sustainable development goals. Implications for global health. *N Engl J Med* 2015;373:1390–3. [PubMed].
108. Babady Esther, Wengenack L. Nancy. *Clinical Laboratory Diagnostics for Mycobacterium tuberculosis* (2012), *Understanding Tuberculosis – Global Experiences and Inno.*
109. Nahid P., Kim P. S., Evans C. A., Alland D., Barer M., Diefenbach J. et al. Clinical research and development of tuberculosis diagnostics: moving from silos to synergy. *Journal of Infectious Disease* 2012;205(Suppl 2):S159–68.
110. Naidoo P., Toit du E., Dunbar R., Lombard C., Caldwell J., Detjen A. et al. A Comparison of MultidrugResistant Tuberculosis Treatment Commencement Times in MDRTBPlus Line Probe Assay and Xpert¹ MTB/RIF-Based Algorithms in a Routine Operational Setting in Cape Town. *PLoS One.* 2014; 9(7):e103328. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079599>doi:10.1371/journal.pone.0103328 PMID: 25079599.
111. Nanoo A., Izu A., Ismail N. A., Ihekweazu C., Abubakar I., Mametja D. et al. Articles Nationwide and regional incidence of microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis in South Africa, 2004–12: a time series analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;3099(15):1–11.

112. Nanoo A., Izu A., Ismail N. A. et al. Nationwide and regional incidence of microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis in South Africa, 2004–12: a time series analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1066–76. Google Scholar CrossRef PubMed.
113. Nicol M. P., Workman L., Isaacs W. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town. South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(11):819–24. [PMC free article] [PubMed].
114. Niemz A., Boyle D. S. Nucleic acid testing for tuberculosis at the point-of care in highburden countries. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12:687–701.
115. Norin J. (May, 2015) A retrospective evaluation study of diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF assay, used for detection of Mycobacterium tuberculosis in Greece. <http://www.diva-portal.se/smash/get/diva2:825390/FULLTEXT01.pdf>.
116. Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei, 11 luni 2016 http://db.monitoring.mednet.md/Download/tbreps.excel/nota_inf_2016_11_luni.pdf.
117. Pai NP, Vadnais C, Denkinger C, Engel N, Pai M. Point-of-care testing for infectious diseases: diversity, complexity, and barriers in low- and middle-income countries. *PLoS Med* 2012; 9: e1001306.
118. Perkins M. D., Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis.* 2007; 196 Suppl S15–27.
119. Le Palud P., Cattoir V., Malbruny B., Magnier R., Campbell K., Oulkhourir Y. et al. Retrospective observational study of diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/ RIF assay on fiberoptic bronchoscopy sampling for early diagnosis of smearnegative or sputum-scarce patients with suspected tuberculosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14 (1):137.
120. Piersimoni C., Scarparo C., Piccoli P. et al. Performance assessment of two commercial amplification assays for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex from respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:4138–42.
121. Naidoo P., Rory D., Lombard C., Toit E., Caldwell J., Detjen A., Bertel S., Enarson D. Comparing Tuberculosis Diagnostic Yield in Smear/Culture and Xpert¹ MTB/RIF-Based Algorithms Using a Non-Randomised Stepped-Wedge Design. *PLOS ONE* | DOI: 10.1371/journal.pone.0150487. 2016, p. 10–15.
122. Rachow A., Clowes P., Saathoff E. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1388–96. [PubMed].
123. Rachow A., Zumla A., Heinrich N. Rapid and accurate detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay--a clinical validation study. *PloS one.* 2011;6(6):e20458. [PMC free article] [PubMed].

124. Randomised Trial. *Plos Med.* 2014; 11(11):1–12. doi: 10.1371/journal.pmed.1001760 [cited 2014 Nov 30].
125. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: Technical and Operational 'How-to' Practical Considerations. Geneva: World Health Organization. 2011.
126. 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.
127. Reid M., Shah N. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(3):173–84. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70043-X PMID: 19246021106.
128. Sachdeva K. S., Raizada N., Sreenivas A., Van't Hoog A. H., Hof van den S., Dewan P. K. et al. Use of XpertMTB/RIF in Decentralized Public Health Settings and Its Effect on Pulmonary TB and DR-TB Case Finding in India. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0126065. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996389> [cited 2015 May 28] doi: 10.1371/journal.pone.0126065 PMID: 25996389.
129. Saglam L., Akgun M., Aktas E. Usefulness of induced sputum and fiberoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Int Med Res.* 2005;33:260–65.
130. Schaaf H. S., Shean K., Donald P. R. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003; 88:1106–11.
131. Schito M., Maeurer M., Kim P. et al. Translating the tuberculosis research agenda: much accomplished, but much more to be done. *Clin Infect Dis* 2015;61:S95-S101. [PMC free article] [PubMed].
132. Schnippel K., Meyer-Rath G., Long L., Stevens W. S., Sanne I., Rosen S. Diagnosing Xpert MTB/RIF negative TB: Impact and cost of alternative algorithms for South Africa. *S Afr Med J.* 2013;103(2):101–6.[PubMed].
133. Schünemann H. J., Mustafa R., Brozek J., Santesso N., Alonso-Coello P., Guyatt G., Scholten R., Langendam M., Leeftang M. M., Akl E. A., Singh J. A., Meerpohl J., Hultcrantz M., Bossuyt P., Oxman A. D. GRADE Working Group. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016 Feb 27. pii: S0895-4356 (16)00136-0. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.
134. Scott L. E., Gous N., Cunningham B. E. Dried culture spots for Xpert MTB/RIF external quality assessment: results of a phase 1 pilot study in South Africa. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(12):4356–60. [PMC free article][PubMed].

135. Scott L. E., McCarthy K., Gous N. Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study., *PLoS medicine*, 2011; 8(7):e1001061.
136. Shah I., Gupta Y. Role of molecular tests for diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatric Oncall Journal*. 2015;12(1): www.pediatriconcall.com/Journal/Article.
137. Shah M., Chihota V., Coetzee G., Churchyard G., Dorman S. E. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2013; 13(1):352. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-13-352.pdf> [cited 2014 Jan 29].
138. Sharma N., Sharma V., Singh P. R., Jawed B., Babu V., Kandpal J., Nautiyal S. C., Singh RK – Tuberculosis and Molecular Diagnosis, *WebmedCentral Biotechnology* 2013; 4(2): WMC003992.
139. Sharma S. K., Kohli M., Yadav R. N., Chaubey J., Bhasin D., Sreenivas V. et al. Evaluating the diagnostic accuracy of xpert mtb/RIF assay in pulmonary tuberculosis. www.journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141011.
140. Simpson J. A., Caldwell J., Bosman M., Osman M. GeneXpert Rifampicin resistance – experiences from the field. 3rd South African Tuberculosis Congress. Durban. 2012.
141. Sotgiu G., Matteelli A., Migliori G. B. Diabetes and tuberculosis: what else beyond? Behaviour and information technology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19: 1127–8. [PubMed].
142. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:305–15. [PubMed].
143. Statistics South Africa. Statistical release Mid-year population estimates. 2014.
144. Steingart K., Schiller I., Horne D. J., Pai M., Boehme C., Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and Rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009593.
145. Steingart K. R., Henry M., Ng V., Hopewell P. C., Ramsay A., Cunningham J. et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6 (9):570–81. PMID: 16931408.
146. Steingart K. R., Ng V., Henry M., Hopewell P. C., Ramsay A., Cunningham J. et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(10):664–74. PMID: 17008175.
147. Steingart K. R., Sohn H., Schiller I., Kloda L. A., Boehme C. C., Pai M. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and Rifampicin resistance in adults (Review). *Cochrane Collaboration*. 2013; (1:). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub2/pdf/standard> [cited 2013 Aug 11].

148. Steingart K. R., Sohn H., Schiller I. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and Rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009593. [PMC free article] [PubMed].
149. Steingart K. R., Schiller I., Horne D. J., Pai M., Boehme C. C., Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and Rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD009593.
150. Steingart K. R., Sohn H., Schiller I. et al. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and Rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD009593.
151. Stratan E., Romancenco E., Țurcan N. Studiarea fenomenului de transmitere nosocomială a tuberculozei multirezistente prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M. Tuberculosis*. Studiu operațional. 2013.
152. Teo J., Jureen R., Chiang D., Chan D., Lin R. Comparison of two nucleic acid amplification assays. the Xpert MTB/RIF assay and the amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens., *J Clin Microbiol*, 2011; 49(10):3659–62.
153. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization, 2014. [http:// www. who. int/ tb/ post 2015_TBstrategy.pdf](http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf).
154. The Use of Molecular Line Probe Assay for the Detection of Resistance to Second-Line Anti-Tuberculosis Drugs: Expert Group Meeting Report. Geneva: World Health Organization. 2013; 2013.
155. Theron G., Peter J., Dowdy D., Langley I., Squire S. B., Dheda K. Do high rates of empirical treatment undermine the potential effect of new diagnostic tests for tuberculosis in high-burden settings? *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(6):527–32. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70360-8 PMID: 24438820.
156. Theron G., Zijenah L., Chanda D., Clowes P., Rachow A., Lesosky M., Bara W., Mungofa S., Pai M., Hoelscher M., Dowdy D., Pym A., Mwaba P., Mason P., Peter J., Dheda K. TB-NEAT team. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014 Feb 1;383(9915):424–35.
157. Theron G., Zijenah L., Chanda D., Clowes P., Rachow A., Lesosky M. et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013; 383(9915):424–35. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62073-5 PMID: 24176144.

158. Toit E., Squire S. B., Dunbar R., Machekano R., Madan J., Beyers N. et al. Comparing multidrug-resistant tuberculosis patient costs under molecular diagnostic algorithms in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19(8): 960–968. doi: 10.5588/ijtld.14.0703 PMID: 26162363.
159. Tortoli E., Russo C., Piersimoni C. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2012;40(2):442–7. [PubMed].
160. Touraine M., Gröhe H., Coffie R. G. et al. Universal health coverage and the post-2015 agenda. *Lancet* 2014;384:1161–2. [PubMed].
161. Tuberculosis [Internet]. World Health Organization [cited 2015 may 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
162. Tuberculosis: diagnostics technology and market landscape. 4rd ed. Geneva: WHO, UNITAID. 2015.
163. Tuberculosis: diagnostics technology and market landscape. 2nd ed. Geneva. UNITAID/World Health Organization, 2013.
164. United Nations General Assembly. United Nations Millennium Declaration, Resolution Adopted by the General Assembly, 2000, A/RES/55/2. Available from: <http://www.refworld.org/docid/3b00f4ea3.html>. Accessed: October 2015.
165. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet* 2015; 385: 1799-801.[PubMed].
166. US Food and Drug Administration, Division of Microbiology Devices, Office of In Vitro Diagnostics and Radiological Health, Center for Devices Radiological Health. Revised device labeling for the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:193.PubMed.
167. US Food and Drug Administration. FDA permits marketing of first U.S. test labeled for simultaneous detection of tuberculosis bacteria and resistance to the antibiotic Rifampin. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm362602.htm>. Accessed 1 December 2015.
168. US Food and Drug Administration. New data shows test can help physicians remove patients with suspected TB from isolation earlier. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm434226.htm>. Accessed 12 February 2015.
169. Ustian A., Crudu V., Malic A., Niguleanu A., Lesnic E. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoză pulmonară diagnosticați prin Xpert MTB/RIF. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2016; 1(50): 59 – 62.

170. Vadwai V., Boehme C., Nabeta P., Shetty A., Alland D., Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2540–5. [PMC free article] [PubMed] 39.
171. Van Den Handel T., Hampton K. H., Sanne I., Stevens W., Crous R., Van Rie A. The impact of Xpert MTB / RIF in sparsely populated rural settings. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19:392–8. doi: 10.5588/ijtld.14. 0653 PMID: 25859993.
172. Van Rie A., Page-Shipp L., Scott L., Sanne I., Stevens W. Xpert[®] MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(7):937–46.
173. Vassall A., Kampen van S., Sohn H., Michael J. S., John K. R., Boon den S. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2011 Nov; 8(11):e1001120. Available from: <http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pmed.1001120&representation=PDF> [cited 2014 Jan 29] doi: 10.1371/ journal.pmed.1001120 PMID: 22087078.
174. Vassall A., Kampen van S., Sohn H. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS medicine.* 2011;8(11):e1001120. [PMC free article][PubMed].
175. Walker T. M., Kohl T. A., Omar S. V. et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1193–202. [PMC free article] [PubMed].
176. Whitelaw A., Peter J., Sohn H. Comparative cost and performance of light-emitting diode microscopy in HIV-tuberculosis-co-infected patients. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1393–7. [PubMed].
177. WHO/ XpertMTB/RIFassayforthediagnosisofTB, meeting report, 2016.p.27–29.
178. WHO/Global tuberculosis report 2016.
179. Wilkie M. E., McShane H. TB vaccine development: where are we and why is it so difficult? *Thorax*2015;70:299-301. [PMC free article] [PubMed].
180. World Health Organisation. Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB / RIF System. Policy Statement. 2011.
181. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report 2013.
182. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO; 2014. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789>.

183. World Health Organization. WHO monitoring of Xpert MTB/RIF rollout. <http://www.who.int/tb/laboratory/mtbRIFrollout/en/index.html>. Accessed 23 October 2014.
184. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and Rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
185. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013. Available from: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.Pdf?ua=1. Accessed: October 2015.[PubMed] 4.
186. World Health Organization. Global consultation on research for TB elimination. 2014. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/researchfor_TB_elimination_meeting/en/. Accessed: October 2015.
187. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1. Accessed: October 2015.
188. World Health Organization. Resolution WHA67/11: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2014. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf.
189. World Health Organization. WHO policy on TB/HIV collaborative activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf?ua=1&ua=. Accessed: October 2015.
190. World Health Organization: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and Rifampicin resistance: Xpert mtb/RIF system. Policy statement 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf.
191. Xpert MTB/RIF increases timely TB detection among people living with HIV and saves lives: Information note. In Organization WH. 2013.
192. Zar H. J., Workman L., Isaacs W. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(8):1088–95. [PMC free article] [PubMed].
193. Zeka A. N., Tasbakan S., Cavusoglu C. Evaluation of the Genexpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of Rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4138–41.

194. Zhao P., Fang F., Yu Q., Guo J., Zhang J. H., Qu J. et al. Evaluation of Bactec MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to first-line drugs in China. PLoSOne. 2014;9:e99659.
195. Zmak L., Jankovic M., Katalinic V. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for rapid molecular diagnosis of tuberculosis in a two-year period in Croatia www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221255311300038.
196. Zumla A. I., Gillespie S. H., Hoelscher M. et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. Lancet Infect Dis 2014;14:327–40. [PubMed].
197. Белоусова К. В. Характеристика клинически значимых биологических свойств возбудителя туберкулеза, выделенного из резецированных участков легких больных туберкулезом 03.02.03 – микробиология. Диссертация, 2013.
198. ВОЗ. Доклад о всемирной борьбе с туберкулезом, 2015. Рабочее резюме.
199. Разнатовская Е.Н., Михайлова А.А., Костенко И.А. Эффективность Genexpert МТВ/РИФ у больных с новыми случаями и рецидивами туберкулеза легких. Журнал «Актуальная инфектология» 2 (7) 2015, стр. 55–57.
200. Серегина В.А., Будрицкий А. М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких. Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. 2016; 15(4): 7–17.
201. Устиян А., Малик А., Нигуляну А., Лесник Э. Роль Xpert МТВ/РИФ в выявлении туберкулеза легких. Смоленский медицинский альманах. 2015; стр. 157–158.

ANEXE

Anexa 1

Tabelul 1. Strategia „The End TB”: viziuni, scopuri, piloni și principii

Viziuni	Lume fără TB (zero decese, zero îmbolnăviri în familiile care suferă de TB).
Scopul	Lichidarea epidemiei globale de TB.
Obiectivele până în 2035	Reducerea ratei de deces TB cu 95% (comparativ cu 2015); reducerea cu 90% a ratei de incidență TB (mai puțin de 100 de cazuri de TB la un milion de locuitori); nicio familie afectată de TB nu se mai confruntă cu cheltuieli catastrofale.
Principiile	Administrare și responsabilitate guvernamentală, monitorizare și evaluare; coaliție strânsă cu organizațiile și comunitățile societății civile; protecția și promovarea drepturilor omului, eticii și echității; adaptarea strategiei și a obiectivelor la nivel de țară, cu o colaborare la nivel mondial.
Piloni și componente	<p><i>Asistența integrală centrată pe pacient și prevenirea TB:</i> 1) diagnosticarea precoce a tuberculozei, inclusiv testarea sensibilității universale la medicament, și screeningul sistematic al contactilor și grupurilor cu risc sporit; 2) tratamentul tuturor persoanelor cu tuberculoză, inclusiv tuberculoză rezistentă la medicamente, și suportul pacienților; 3) activități colaborative privind TB/HIV și managementul comorbidităților; 4) tratamentul preventiv al persoanelor cu risc sporit și vaccinarea.</p> <p><i>Politicile aldine și sisteme de suport:</i> a) angajament politic cu resurse adecvate pentru îngrijirea în tuberculoză și profilaxie; b) implicarea comunităților, organizațiilor societății civile și furnizorilor serviciilor medicale publice și private; c) politica acoperirii universale cu serviciile medicale și reglementarea notificărilor cazurilor, înregistrarea lor, calitatea și utilizarea rațională a medicamentelor și controlul infecției; d) protecția socială, reducerea sărăciei.</p> <p><i>Intensificarea cercetărilor și inovațiilor:</i> i) descoperirea, dezvoltarea și implementarea rapidă a tehnologiilor, instrumentelor și strategiilor noi; ii) cercetări pentru a optimiza implementarea și promovarea inovațiilor.</p>

Tabelul 2. Prezența manifestărilor clinice la internare și la externare

Simptom		Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
I N T E R N A R E	Temper.	23 (29,5±5,2)	41 (48,2±5,4)	74 (52,5±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
	Transp.noct.	20 (25,6±4,9)	38 (44,7±5,4)	58 (41,1±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
	Anorexie	16 (20,5±4,6)	35 (41,2±5,3)	48 (34±4,0)	>0,05	<0,05	<0,05
	Pier.pond.	18 (23,1±4,8)	37 (43,5±5,4)	54 (38,3±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
	Fatigabil.	40 (51,3±5,7)	60 (70,6±4,9)	97 (68,8±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
	Tuse seacă	11 (14,1±3,9)	24 (28,2±4,9)	16 (11,3±2,7)	<0,05	<0,05	>0,05
	Tuse umedă	27 (34,6±5,4)	36 (42,3±5,4)	90 (63,8±4,0)	<0,05	>0,05	<0,05
	Sp. seroasă	8 (10,3±3,4)	15 (17,6±4,1)	17 (12,1±2,7)	>0,05	>0,05	<0,05
	Sp. muco-ser.	7 (9±3,2)	4 (4,7±2,3)	39 (27,7±3,8)	<0,05	>0,05	<0,05
	Sp.purul.	4 (5,1±2,5)	9 (10,6±3,3)	16 (11,3±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
	Sp.hemopt.	8 (10,3±3,4)	7 (8,2±3,0)	18 (12,8±2,8)	>0,05	>0,05	>0,05
	Dispnee	7 (9±3,2)	9 (10,6±3,3)	17 (12,1±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
Dureri tor.	5 (6,4±2,8)	7 (8,2±3,0)	15 (10,6±2,6)	>0,05	>0,05	>0,05	
E X T E R N A R E	Temper.	4 (5,1±2,5)	11 (12,9±3,6)	25 (17,7±3,2)	>0,05	<0,05	<0,05
	Transp. noct.	3 (3,8±2,2)	9 (10,6±3,3)	23 (16,3±3,1)	>0,05	>0,05	<0,05
	Anorexie	3 (3,8±2,2)	7 (8,2±3,0)	16 (11,3±2,6)	>0,05	>0,05	<0,05
	Pier. pond.	3 (3,8±2,2)	6 (7,1±2,8)	15 (10,6±2,6)	>0,05	>0,05	<0,05
	Fatigabil.	5 (6,4±2,8)	8 (9,4±3,2)	36 (25,5±)	<0,05	>0,05	<0,05
	Tuse uscată	4 (5,1±2,5)	12 (14,1±3,8)	28 (19,9±3,4)	>0,05	<0,05	<0,05
	Tuse umedă	3 (3,8±2,2)	19 (22,4±4,5)	24 (17±3,1)	>0,05	<0,05	<0,05
	Sp. seroasă	-	10 (11,8±3,5)	8 (5,7±1,9)	>0,05	<0,05	<0,05
	Sp. muco-ser.	-	6 (7,1±2,8)	12 (8,5±2,4)	>0,05	<0,05	<0,05
	Sp.purul.	1 (1,3±1,3)	2 (2,4±1,6)	5 (3,5±1,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	Sp.hemopt.	2 (2,6±1,8)	-	3 (2,1±1,2)	>0,05	>0,05	>0,05
	Dispnee	3 (3,8±2,2)	6 (7,1±2,8)	17 (12,1±2,7)	>0,05	>0,05	<0,05
Dureri tor.	2 (2,6±1,8)	5 (5,9±2,6)	13 (9,2±2,4)	>0,05	>0,05	<0,05	

Tabelul 3. Inspecția generală la internare și la externare

Indiciu	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
INTERNARE						
Normostenic	15 (19,2±4,5)	20 (23,5±4,6)	38 (27±3,7)	>0,05	>0,05	>0,05
Astenic	54 (69,2±5,2)	61 (71,8±4,9)	88 (62,4±4,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Hiperstenic	9 (11,5±3,6)	4 (4,7±2,3)	15 (10,6±2,6)	>0,05	>0,05	>0,05
Indicele masei corpor. N	8 (10,3±3,4)	11 (12,9±3,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05	>0,05	>0,05
IMC ↓	65 (83,3±4,2)	72 (84,7±3,9)	114 (80,9±3,3)	>0,05	>0,05	>0,05
IMC ↑	5 (6,4±2,8)	2 (2,4±1,6)	13 (9,2±2,4)	<0,05	>0,05	>0,05
Cașexie	2 (2,6±1,8)	6 (7,1±2,8)	4 (2,8±1,4)	>0,05	>0,05	>0,05
Atitud. acivă	62 (79,5±4,6)	31 (36,5±5,2)	53 (37,6±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Atitud. pasivă	14 (17,9±4,3)	45 (52,9±5,4)	68 (48,2±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Atitud. forțată	2 (2,6±1,8)	9 (10,6±3,3)	20 (14,2±2,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Tegumentele obișnuite	37 (47,4±5,7)	13 (15,3±3,9)	12 (8,5±1,7)	>0,05	<0,05	<0,05
palide	27 (34,6±5,4)	32 (37,6±5,3)	57 (40,4±4,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Cianoză difuz.	3 (3,8±2,2)	5 (5,9±2,6)	19 (13,5±2,9)	<0,05	>0,05	<0,05
Cianoză perif.	5 (6,4±2,8)	18 (21,2±4,4)	31 (22±3,5)	>0,05	<0,05	<0,05
Sub/icterice	6 (7,7±3,0)	17 (20±4,3)	22 (15,6±3,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Hipocratism	-	1 (1,2±1,2)	8 (5,7±1,9)	<0,05	>0,05	<0,05
Edeme perif.	3 (3,8±2,2)	19 (22,4±4,5)	39 (27,7±3,8)	>0,05	>0,05	<0,05
Edeme difuze	2 (2,6±1,8)	4 (4,7±2,3)	6 (4,3±1,7)	>0,05	>0,05	>0,05
G/l măriți	7 (9±3,2)	13 (15,3±3,9)	28 (19,9±3,4)	>0,05	>0,05	<0,05
Turgor N	54 (12,1±3,7)	30 (35,3±5,2)	50 (35,5±4,0)	>0,05	<0,05	<0,05
Turgor scăzut	24 (30,8±5,2)	55 (64,7±5,2)	91 (64,5±4,0)	>0,05	<0,05	<0,05
Plică cut. N	8 (10,3±3,4)	11 (12,9±3,6)	14 (9,9±2,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Plică cut. micș.	65 (83,3±4,2)	72 (84,7±3,9)	114 (80,9±3,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Plică cut. măr.	5 (6,4±2,8)	2 (2,4±1,6)	13 (9,2±2,4)	<0,05	>0,05	>0,05
EXTERNARE						
Normostenic	15 (19,2±4,5)	20 (23,5±4,6)	38 (27±3,7)	>0,05	>0,05	>0,05
Astenic	54 (69,2±5,2)	61 (71,8±4,9)	88 (62,4±4,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Hiperstenic	9 (11,5±3,6)	4 (4,7±2,3)	15 (10,6±2,6)	>0,05	>0,05	>0,05
Indicele masei corpor N	1 (1,3±1,3)	2 (2,4±1,6)	4 (2,8±1,4)	>0,05	>0,05	>0,05
IMC ↓	41 (52,6±5,7)	42 (49,4±5,4)	87 (61,7±4,1)	>0,05	>0,05	<0,05
IMC ↑	32 (41±5,6)	40 (47,1±5,4)	41 (29,1±3,8)	<0,05	>0,05	<0,05
Cașexie	5 (6,4±2,8)	2 (2,4±1,6)	13 (9,2±2,4)	<0,05	>0,05	>0,05
Atitud. acivă	72(92,3±3,0)	68 (80±4,3)	95 (67,4±3,9)	<0,05	<0,05	<0,05
Atitud. pasivă	4(5,1±2,5)	14 (16,5±4,0)	32 (22,7±3,5)	>0,05	<0,05	<0,05
Atitud. forțată	1(1,3±1,3)	3 (3,5±2,0)	14 (9,9±2,5)	<0,05	>0,05	<0,05
Tegum. obișnuite	59(75,6±4,9)	38 (44,7±5,4)	64 (45,4±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
palide	11(14,1±3,9)	25 (29,4±4,9)	49 (34,8±4,0)	>0,05	>0,05	<0,05
Cianoză difuză.	-	3 (3,5±2,0)	5 (3,5±1,6)	>0,05	>0,05	>0,05

Cianoză perif.	2 (2,6±1,8)	9 (10,6±3,3)	6 (4,3±1,7)	>0,05	<0,05	>0,05
Sub/icterice	6 (7,7±3,0)	10 (11,8±3,5)	17 (12,1±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
Hipocratism	-	1 (1,2±1,2)	8 (5,7±1,9)	<0,05	>0,05	<0,05
Edeme perif.	1 (1,3±1,3)	9 (10,6±3,3)	17 (12,1±2,7)	>0,05	<0,05	<0,05
Edeme difuze	2 (2,6±1,8)	3 (3,5±2,0)	6 (4,3±1,7)	>0,05	>0,05	>0,05
G/l măriți	1 (1,3±1,3)	5 (5,9±2,6)	12 (8,5±2,4)	>0,05	>0,05	<0,05
Turgor N	69 (88,5±3,6)	67 (78,8±4,4)	117 (83±3,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Turgor scăzut	9 (11,5±3,6)	18 (21,2±4,4)	24 (17±3,2)	>0,05	<0,05	>0,05
Plică cut. N	49 (62,8±5,5)	51 (60±5,3)	97 (68,8±3,9)	>0,05	>0,05	<0,05
Plică cut. micș.	24 (30,8±5,2)	32 (37,6±5,3)	31 (22±3,5)	<0,05	>0,05	<0,05
Plică cut. măr.	5 (6,4±2,8)	2 (2,4±1,6)	13 (9,2±2,4)	<0,05	>0,05	>0,05

Tabelul 4. Examinarea clinică a sistemului respirator la internare și la externare

Indiciu	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
INTERNARE						
forma tor. obiș.	72 (92,3±3,0)	72 (84,7±3,9)	120 (85,1±2,8)	>0,05	>0,05	>0,05
aplatizată	1 (1,3±1,3)	3 (3,5±2,0)	6 (4,3±1,7)	>0,05	>0,05	>0,05
bombată	3 (3,8±2,2)	6 (7,1±2,8)	7 (5±1,8)	>0,05	>0,05	>0,05
conică	2 (2,6±1,8)	4 (4,7±2,3)	8 (5,7±1,9)	>0,05	>0,05	>0,05
simetrică	74 (94,9±2,5)	71 (83,5±4,0)	98 (69,5±3,9)	<0,05	>0,05	<0,05
asimetrică	3 (3,8±2,2)	14 (16,5±4,0)	43 (30,5±3,9)	<0,05	<0,05	<0,05
fr. vocal accent.	4 (12,2±3,7)	10 (11,8±3,5)	21 (14,9±3,0)	>0,05	>0,05	<0,05
diminuat	5 (6,4±2,8)	12 (14,1±3,8)	17 (12,1±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
sunet pulm. clar	70 (89,7±3,4)	70 (82,4±4,1)	114 (80,9±3,3)	>0,05	>0,05	<0,05
submatit.	8 (10,3±3,4)	15 (17,6±4,1)	27 (19,1±3,3)	>0,05	>0,05	<0,05
resp. vezic.	38 (48,7±5,7)	27 (31,8±5,1)	43 (30,5±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
resp. dimin.	8 (10,3±3,4)	14 (16,5±4,0)	23 (16,3±3,1)	>0,05	>0,05	>0,05
aspră	27 (34,6±5,4)	35 (41,2±5,3)	64 (45,4±4,2)	>0,05	>0,05	<0,05
bronșică	5 (6,4±2,8)	9 (10,6±3,3)	11 (7,8±2,3)	>0,05	>0,05	>0,05
raluri umede	25 (32,1±5,3)	36 (42,4±5,4)	48 (34±4,0)	>0,05	>0,05	>0,05
uscate	15 (19,2±4,5)	23 (27,1±4,8)	34 (24,1±3,6)	>0,05	>0,05	>0,05
crepitante	4 (5,1±2,5)	5 (5,9±2,6)	7 (5±1,8)	>0,05	>0,05	>0,05
absente	34 (43,6±5,6)	21 (24,7±4,7)	52 (39,9±4,0)	<0,05	<0,05	>0,05
EXTERNARE						
forma tor. obișn.	72 (92,3±3,0)	72 (84,7±3,9)	120 (85,1±3,0)	>0,05	>0,05	>0,05
aplatizata	1 (1,3±1,3)	3 (3,5±2,0)	6 (4,3±1,7)	>0,05	>0,05	>0,05
bombatăa	3 (3,8±2,2)	6 (7,1±2,8)	7 (5±1,8)	>0,05	>0,05	>0,05
conică	2 (2,6±1,8)	4 (4,7±2,3)	8 (5,7±1,9)	>0,05	>0,05	>0,05
simetrică	74 (94,8±2,5)	71 (83,5±4,0)	98 (69,5±3,5)	<0,05	<0,05	<0,05
asimetrică	3 (3,8±2,2)	14 (16,5±4,0)	43 (30,5±3,9)	<0,05	<0,05	<0,05
fr. vocal accent.	2 (2,6±1,8)	7 (8,2±3,0)	13 (9,2±2,4)	>0,05	>0,05	<0,05
diminuat	3 (3,8±2,2)	7 (8,2±3,0)	9 (6,4±2,1)	>0,05	>0,05	>0,05
sunet pulm. clar	70 (89,7±3,4)	76 (89,4±3,3)	124 (87,9±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
submatit.	8 (10,3±3,4)	9 (10,6±3,3)	17 (12,1±2,7)	>0,05	>0,05	>0,05
resp. vezic.	56 (71,8±5,1)	60 (70,6±3,9)	91 (64,5±4,0)	>0,05	>0,05	>0,05
resp. dimin.	5 (6,4±2,8)	6 (7,1±2,8)	11 (7,8±2,3)	>0,05	>0,05	>0,05
aspră	13 (16,7±4,2)	14 (16,5±4,0)	32 (5,7±1,9)	<0,05	>0,05	>0,05
bronșică	4 (5,1±2,5)	5 (5,9±2,6)	7 (5±1,8)	>0,05	>0,05	>0,05
raluri umede	8 (10,3±3,4)	17 (20±4,3)	35 (24,8±3,6)	>0,05	<0,05	<0,05
uscate	9 (11,5±3,6)	9 (10,6±3,3)	14 (9,9±2,5)	>0,05	>0,05	>0,05
crepitante	2 (2,6±1,8)	2 (2,4±1,6)	4 (2,8±1,4)	>0,05	>0,05	>0,05
absente	59 (96,2±2,2)	57 (67,1±5,1)	88 (62,4±4,1)	>0,05	>0,05	<0,05

Tabelul 5. Analiza generală a sângelui la internare și la externare

Parametrii	Xpert sens. (1)	Xpert 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%)			
INTERNARE						
Hb N	56 (71,8±5,1)	56 (65,9±5,1)	109 (77,3±3,5)	>0,05	<0,05	<0,05
Anem. gr I	12 (15,4±4,1)	18 (21,2±4,4)	13 (9,2±2,4)	<0,05	<0,05	<0,05
Gr.II	7 (9±3,2)	9 (10,6±3,3)	5 (3,5±1,6)	>0,05	<0,05	>0,05
Gr.III	3 (3,8±2,2)	2 (2,4±1,6)	14 (9,9±2,5)	<0,05	>0,05	<0,05
Er N	52 (66,7±5,3)	51 (60±5,3)	89 (63,1±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Er ↓	25 (32±5,3)	34 (40±5,3)	52 (36,9±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Leuc N	49 (12,1±3,7)	61 (71,9±4,9)	95 (67,4±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Leuc ↑	29 (37,2±5,5)	24 (28,2±4,9)	46 (32,6±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Lifm N	72 (92,3±3,0)	75 (88,2±3,5)	126 (89,4±2,6)	>0,05	<0,05	<0,05
Limf↓	5 (6,4±2,8)	10 (11,8±3,5)	15 (10,6±2,6)	>0,05	<0,05	<0,05
VSH N	11 (14,1±3,9)	57 (67,1±5,1)	69 (48,9±4,2)	<0,05	<0,05	<0,05
VSH ↑	67 (85,9±3,9)	28 (32,9±5,1)	72 (51,1±4,2)	<0,05	<0,05	<0,05
EXTERNARE						
Hb N	75 (96,2±2,2)	56 (65,9±5,1)	109 (77,3±3,5)	>0,05	<0,05	<0,05
Anem. gr I	1 (1,3±1,3)	18 (21,2±4,4)	13 (9,2±2,4)	<0,05	<0,05	<0,05
Gr.II	2 (2,6±1,8)	9 (10,6±3,3)	5 (3,5±1,6)	>0,05	<0,05	>0,05
Gr.III	-	2 (2,4±1,6)	14 (9,9±2,5)	<0,05	>0,05	<0,05
Er N	75 (96,2±2,2)	51 (60±5,3)	89 (63,1±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Er ↓	3 (3,8±2,2)	34 (40±5,3)	52 (36,9±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Leuc N	68 (12,1±3,7)	61 (71,9±4,9)	95 (67,4±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Leuc ↑	10 (12,8±3,8)	24 (28,2±4,9)	46 (32,6±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Limf N	77 (98,7±1,3)	75 (88,2±3,5)	126 (89,4±2,6)	>0,05	<0,05	<0,05
Limf↓	1 (1,3±1,3)	10 (11,8±3,5)	15 (10,6±2,6)	>0,05	<0,05	<0,05
VSH N	69 (88,5±3,6)	57 (67,1±5,1)	69 (48,9±4,2)	<0,05	<0,05	<0,05
VSH ↑	9 (11,5±3,6)	28 (32,9±5,1)	72 (51,1±4,2)	<0,05	<0,05	<0,05

Tabelul 6. Analiza biochimică a sângelui la internare și la externare

Parametrii	Xpert sens. (1)	Xpert 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±E%)			
INTERNARE						
ALT N	67 (85,9±3,9)	64 (75,3±4,7)	127 (90,1±2,5)	<0,05	<0,05	>0,05
ALT↑	11 (14,1±3,9)	21 (24,7±4,7)	14 (9,9±2,5)	<0,05	<0,05	>0,05
AST N	63 (80,8±4,5)	72 (84,7±3,9)	118 (83,7±3,1)	>0,05	>0,05	>0,05
AST↑	15 (19,2±4,5)	13 (15,3±3,9)	23 (16,3±3,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Bilir.gen.N	46 (59±5,6)	31 (36,5±5,3)	69 (48,9±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Bilir.gen.↑	32 (41±5,6)	54 (63,5±5,2)	72 (51,1±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Bilir.dir.↑	1 (1,3±1,3)	4 (4,7±2,3)	13 (9,2±2,4)	>0,05	>0,05	<0,05
Bilir.indir.	53 (67,9±5,3)	38 (44,7±5,4)	66 (46,8±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Bilir.ind.↑	25 (32,1±5,3)	47 (55,3±5,4)	75 (53,2±4,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Creatin. N	67 (85,9±3,9)	52 (61,2±5,3)	89 (63,1±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Creatin.↑	11 (14,1±3,9)	33 (38,8±5,3)	52 (36,9±4,1)	>0,05	<0,05	<0,05
Ureea N	74 (94,9±2,5)	76 (89,4±3,3)	108 (76,6±3,6)	<0,05	>0,05	<0,05
Ureea↑	2 (2,6±1,8)	9 (10,6±3,3)	33 (23,4±3,6)	<0,05	<0,05	<0,05
Gluc. N	61 (78,2±4,7)	73 (85,9±3,8)	134 (95±1,8)	<0,05	>0,05	<0,05
Gluc.↑	9 (11,5±3,6)	12 (14,1±3,8)	7 (5±1,8)	<0,05	>0,05	<0,05
EXTERNARE						
ALT N	74 (94,9±2,5)	67 (78,8±4,4)	133 (94,3±1,9)	<0,05	>0,05	>0,05
ALT↑	4 (5,1±2,5)	18 (21,2±4,4)	8 (5,7±1,9)	<0,05	>0,05	>0,05
AST N	71 (91±3,2)	77 (90,6±3,2)	130 (92,2±2,3)	>0,05	>0,05	>0,05
AST↑	7 (9±3,2)	8 (9,4±3,2)	11 (7,8±2,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Bilir. gen. N	72 (92,3±3,0)	58 (68,2±5,1)	94 (66,7±4,0)	>0,05	<0,05	<0,05
Bilir.gen.↑	6 (7,7±3,0)	27 (31,8±5,1)	47 (33,3±3,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Bilir. dir.↑	-	1 (1,2±1,2)	9 (6,4±2,1)	>0,05	>0,05	<0,05
Bilir. indir.	75 (96,2±2,2)	59 (69,4±5,0)	122 (86,5±2,9)	>0,05	<0,05	<0,05
Bilir. ind.↑	3 (3,8±2,2)	26 (30,6±5,0)	19 (13,5±2,9)	<0,05	<0,05	<0,05
Creatin. N	73 (93,6±2,8)	72 (84,7±3,9)	127 (90,1±2,5)	>0,05	<0,05	>0,05
Creatin.↑	5 (6,4±2,8)	13 (15,3±3,9)	14 (9,9±2,5)	>0,05	<0,05	>0,05
Ureea N	76 (97,4±1,8)	76 (89,4±3,3)	116 (82,3±3,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Ureea↑	2 (2,6±1,8)	9 (10,1±3,1)	25 (17,7±3,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Gluc. N	61 (78,2±4,7)	73 (85,9±3,8)	134 (93,1±2,15)	>0,05	>0,05	<0,05
Gluc.↑	9 (11,5±3,6)	12 (14,1±3,8)	7 (6,1±2,2)	>0,05	>0,05	<0,05

Tabelul 7. Prezența manifestărilor clinice la internare (i) și la exterare (e)

Manifestările clinice	Xpert neg. (i)	Xpert sens. (i)	p _i	Xpert neg. (e)	Xpert sens. (e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Febră	46 (26,7±3,4)	23 (29,5±5,2)	>0,05	3 (1,7±1,0)	4 (5,1±2,5)	>0,05
Transp. nocturne	39 (22,7±3,2)	20 (25,6±4,9)	>0,05	-	3 (3,8±2,2)	>0,05
Anorexie	29 (16,9±2,9)	16 (20,5±4,6)	>0,05	3 (1,7±1,0)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Pierdere ponder.	24 (14±2,6)	18 (23,1±4,8)	>0,05	2 (1,2±0,8)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Fatigab.	68 (39,5±3,7)	40 (51,3±5,7)	>0,05	3 (1,7±1,0)	5 (6,4±2,8)	>0,05
Tuse seacă	52 (30,2±3,5)	11 (14,1±3,9)	<0,05	7 (4,1±1,5)	4 (5,1±2,5)	>0,05
Tuse umedă	18 (10,5±2,3)	27 (34,6±5,4)	<0,05	4 (2,3±1,1)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Spută seroasă	9 (5,2±1,7)	8 (10,3±3,4)	>0,05	2 (1,2±0,8)	-	>0,05
Spută muco-ser.	4 (2,3±1,4)	7 (9±3,2)	>0,05	-	-	-
Spută purul.	2 (1,2±0,8)	4 (5,1±2,5)	>0,05	2 (1,2±0,8)	1 (1,3±1,3)	>0,05
Spută hemopt.	3 (1,7±1,0)	8 (10,3±3,4)	>0,05	-	2 (2,6±1,8)	>0,05
Dispnee	4 (2,3±1,4)	7 (9±3,2)	<0,05	1 (0,6±0,6)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Durere toracică	2 (1,2±0,8)	5 (6,4±2,8)	>0,05	1 (0,6±0,6)	2 (2,6±1,8)	>0,05

Tabelul 8. Inspecția generală la internare (i) și la externare (e)

Indicele	Xpert neg. (i)	Xpert sens. (i)	p _i	Xpert neg. (e)	Xpert sens. (e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Normosten.	61 (35,5±3,6)	15 (19,2±4,5)	>0,05	72 (84,7±3,9)	120 (85,1±2,8)	<0,05
Astenic	99 (57,6±3,8)	54 (69,2±5,2)	>0,05	3 (3,5±2,0)	6 (4,3±1,7)	>0,05
Hipersten.	12 (7±1,9)	9 (11,5±3,6)	>0,05	6 (7,1±2,8)	7 (5±1,8)	>0,05
IMC N	37 (21,5±3,1)	8 (10,3±3,4)	<0,05	4 (4,7±2,3)	8 (5,7±1,9)	>0,05
IMC ↓	127 (73,8±3,4)	65 (83,3±4,2)	>0,05	71 (83,5±4,0)	98 (69,5±3,9)	>0,05
IMC ↑	8 (4,7±1,6)	5 (6,4±2,8)	>0,05	14 (16,5±4,0)	43 (30,5±3,9)	>0,05
Cașexie	-	2 (2,6±1,8)	>0,05	10 (11,8±3,5)	21 (14,9±3,0)	>0,05
Atitud. act.	148 (86±2,6)	62 (79,5±4,6)	>0,05	12 (14,1±3,8)	17 (12,1±2,7)	>0,05
Atitud. pas.	23 (13,42,6±)	14 (17,9±4,3)	>0,05	70 (82,4±4,1)	114 (80,9±3,3)	>0,05
Atitud. forț.	1 (0,6±0,6)	2 (2,6±1,8)	>0,05	15 (17,6±4,1)	27 (19,1±3,3)	>0,05
Tegum.obiș.	117 (683,6±)	37 (47,4±5,7)	<0,05	27 (31,8±5,1)	43 (30,5±3,9)	>0,05
Palide	35 (20,3±3,1)	27 (34,6±5,4)	<0,05	14 (16,5±4,0)	23 (16,3±3,1)	>0,05
Cianoză dif.	1 (0,6±0,6)	3 (3,8±2,2)	>0,05	35 (41,2±5,3)	64 (45,4±4,2)	>0,05
Cian. per.	12 (7,9±)	5 (6,4±2,8)	>0,05	9 (10,6±3,3)	11 (7,8±2,3)	>0,05
Sub/icterice	7 (4,1±1,5)	6 (7,7±3,0)	>0,05	36 (42,4±5,4)	48 (34±4,0)	<0,05
Hipocratism	4 (2,3±1,1)	-	<0,05	23 (27,1±4,8)	34 (24,1±3,6)	<0,05
Edeme per.	3 (1,7±1,0)	3 (3,8±2,2)	>0,05	5 (5,9±2,6)	7 (5±1,8)	>0,05
Edeme dif.	-	2 (2,6±1,8)	<0,05	2 (2,4±4,7)	5 (3,9±4,0)	>0,05
G/l mariti	3 (1,7±1,0)	7 (9±3,2)	<0,05	72 (84,7±3,9)	120 (85,1±2,8)	>0,05
Turgor N	107 (62,2±3,7)	54 (12,1±3,7)	<0,001	3 (3,5±2,0)	6 (4,3±1,7)	>0,05
Turgor scăz.	65 (37,8±3,7)	24 (30,8±5,2)	>0,05	6 (7,1±2,8)	7 (5±1,8)	>0,05
Plica cut. N	37 (21,5±3,1)	8 (10,3±3,4)	<0,05	4 (4,7±2,3)	8 (5,7±1,9)	<0,05
Micșorată	127 (73,8±3,4)	65 (83,3±4,2)	>0,05	71 (83,5±4,0)	98 (69,5±3,9)	<0,05
Mărită	8 (4,7±1,6)	5 (6,4±2,8)	>0,05	14 (16,5±4,0)	43 (30,5±3,9)	>0,05


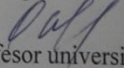
Tabelul 9. Examinarea clinică a sistemului respirator la internare și la externare

Indicele	Xpert neg. (i)	Xpert sens. (i)	p _i	Xpert neg. (e)	Xpert sens. (e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
Forma cut. tor. obisnuită	168 (97,7±1,1)	72 (92,3±3,0)	>0,05	168(97,7±1,1)	72 (92,3±3,0)	>0,05
Aplatizată	-	1 (1,3±1,3)	>0,05	-	1 (1,3±1,3)	>0,05
Bombată	3 (1,7±1,0)	3 (3,8±2,2)	>0,05	3 (1,7±1,0)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Conică	1 (0,6±0,6)	2 (2,6±1,8)	>0,05	1 (0,6±0,6)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Simetrică	164 (95,3±1,6)	74 (94,9±2,5)	>0,05	166 (96,5±1,4)	74 (94,8±2,5)	>0,05
Asimetrică	8 (4,7±1,6)	3 (3,8±2,2)	>0,05	6 (3,5±1,4)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Freamătul vocal accen.	7 (4,1±1,5)	4 (12,2±3,7)	>0,05	2 (1,2±0,8)	2 (2,6±1,8)	>0,05
Diminuat	4 (2,3±1,1)	5 (6,4±2,8)	>0,05	-	3 (3,8±2,2)	>0,05
Sunet pulmon. cl.	165 (95,9±1,5)	70 (89,7±3,4)	>0,05	165 (95,3±1,5)	70 (89,7±3,4)	>0,05
Submatit.	7 (4,1±1,5)	8 (10,3±3,4)	>0,05	7 (4,1±1,5)	8 (10,3±3,4)	>0,05
Resp.vezic.	57 (33,1±3,6)	38 (48,7±5,7)	<0,05	146 (95,3±1,6)	56 (71,8±5,1)	<0,05
Resp. dim.	6 (3,5±1,4)	8 (10,3±3,4)	>0,05	2 (1,2±0,8)	5 (6,4±2,8)	>0,05
Aspră	39 (22,7±3,2)	27 (34,6±5,4)	>0,05	16 (9,3±2,2)	13 (16,7±4,2)	>0,05
Bronșică	12 (7±1,9)	5 (6,4±2,8)	>0,05	8 (4,7±1,6)	4 (5,1±2,5)	>0,05
Raluri um.	21 (12,2±2,5)	25 (32,1±5,3)	<0,05	4 (2,3±1,1)	8 (10,3±3,4)	<0,05
R.uscate	27 (15,7±2,8)	15 (19,2±4,5)	>0,05	3 (1,7±1,0)	9 (11,5±3,6)	<0,05
R.crepitante	1 (0,6±0,6)	4 (5,1±2,5)	>0,05	1 (0,6 0,6)	2 (2,6±1,8)	>0,05
R.absente	123 (71,5±3,4)	34 (43,6±5,6)	<0,05	165 (95,9±1,5)	59 (96,2±2,2)	>0,05


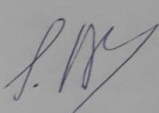

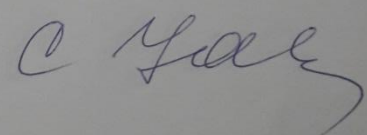
Tabelul 10. Analiza biochimică a sângelui la internare (i) și la externare (e)

Parametrii biochimici	Xpert neg. (i)	Xpert sens. (i)	p _i	Xpert neg. (e)	Xpert sens. (e)	p _e
	n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)		n=172 (P±ES%)	n=78 (P±ES%)	
ALAT N	169 (98,3±1,0)	67 (85,9±3,9)	<0,05	172 (100±0)	74 (94,9±2,5)	<0,05
ALAT↑	3 (1,7±1,0)	11 (14,1±3,9)	<0,05	-	4 (5,1±2,5)	<0,05
ASAT N	156 (90,7±2,2)	63 (80,8±4,5)	<0,05	171 (99,4±0,6)	71 (91±3,2)	<0,05
ASAT↑	16 (9,3±2,2)	15 (19,2±4,5)	<0,05	1 (0,6±0,6)	7 (9±3,2)	<0,05
Bilirub. gen N	137 (79,7±3,1)	46 (59±5,6)	<0,05	168 (97,7±1,1)	72 (92,3±3,0)	>0,05
Bilirub. gen↑	35 (20,3±3,1)	32 (41±5,6)	<0,05	4 (2,3±1,1)	6 (7,7±3,0)	>0,05
Bilirub. dir↑	-	1 (1,3±1,3)	>0,05	-	-	
Bilirub. indir	117 (68±3,6)	53 (67,9±5,3)	>0,05	164 (95,3±1,6)	75 (96,2±2,2)	>0,05
Bilirub. indir↑	55 (32±3,6)	25 (32,1±5,3)	>0,05	8 (4,7±1,6)	3 (3,8±2,2)	>0,05
Creatin. N	157 (91,3±2,2)	67 (85,9±3,9)	>0,05	169 (98,3±1,0)	73 (93,6±2,8)	>0,05
Creatin.↑	15 (8,7±2,2)	11 (14,1±3,9)	>0,05	3 (1,7±1,0)	5 (6,4±2,8)	>0,05
Ureea N	172 (100±0)	74 (94,9±2,5)	<0,05	172 (100±0)	76 (97,4±1,8)	>0,05
Ureea↑	-	2 (2,6±1,8)	>0,05	-	2 (2,6±1,8)	>0,05
Glucoză N	151 (87,8±2,5)	61 (78,2±4,7)	>0,05	151 (87,8±2,5)	61 (78,2±4,7)	>0,05
Glucoză↑	15 (8,7±2,2)	9 (11,5±3,6)	>0,05	15 (8,7±2,2)	9 (11,5±3,6)	>0,05

Act de implementare practică (USMF “Nicolae Testemițanu”)

<p>MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA</p> <p>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>		<p>MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA</p> <p>NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA</p>
<p>MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md</p>		
<p>26. 12. 2017 nr. 03-4947</p> <p>la nr. _____ din _____</p>		
<p>ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ</p>		
<p>1. Denumirea propunerii de implementare. Aplicarea în cursul procesului de instruire a studenților, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Catedrei de pneumoftiziologie a rezultatelor tezei “Aspectele contemporane ale tuberculozei pulmonare în dependența de sensibilitatea micobacteriilor”.</p>		
<p>2. De către cine a fost propusă: Malic Alina asist. univ., Ustian Aurelia conf. univ., dr. șt. med.</p>		
<p>3. Unde a fost implementată Catedra de pneumoftiziologie, USMF “Nicolae Testemițanu”.</p>		
<p>4. Rezultatele folosirii metodei. Temele ce vizează rezultatele tezei privind aspectele contemporane ale tuberculozei în dependența de sensibilitatea micobacteriilor obținute în cadrul cercetării sunt incluse în programele analitice ale modulului de Pneumoftiziologie ale studenților anul IV Facultatea Medicina I, II, Sanatate Publică, Stomatologie, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Catedrei de pneumoftiziologie.</p>		
<p>5. Este recomandată de a fi aplicată în cadrul instruirii studenților, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Catedrei de pneumoftiziologie.</p>		
<p>Proector pentru asigurarea calității și integrării în învățământ</p> <p> Olga Cemețchi, profesor universitar, dr. hab. șt. med.</p>		

Act de implementare practică (IMSP IFP "Chiril Draganiuc")

<p>MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA</p> <p>INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ</p> <p>INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC"</p>		<p>MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA</p> <p>PUBLIC MEDICAL SANITARY INSTITUTE OF PHTHISIOPNEUMOLOGY "CHIRIL DRAGANIUC"</p>
<p>MD-2025, Republica Moldova, municipiul Chișinău str. Constantin Virnav 13 tel +373 22 572 200, fax + 373 22 572 205 e-mail ifp@ms.md</p>		<p>MD-2025, Republic of Moldova 13, Constantin Virnav, street, Chisinau tel +373 22 572 200, fax + 373 22 572 205 e-mail ifp@ms.md</p>
<p><u>12.12.2017</u> nr. <u>01-2/1211</u></p>		
		<p> APROB Director IMSP IFP Alexandru Sofia</p>
<p>ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ</p>		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Denumirea propunerii de implementare. Aplicarea testului Xpert MTB/RIF în managementul pacientului cu tuberculoză pentru diagnosticul precoce a tuberculozei și evaluarea eficacității tratamentului antituberculos. 2. De către cine a fost propusă: Malic Alina asist. univ., Ustian Aurelia conf. univ., dr. șt. med. 3. Unde a fost implementată. Secțiile IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc". 4. Anul implementării. 2013-2017. 5. Rezultatele folosirii metodei. Amelioarea conduitei pacienților cu tuberculoză (diagnosticul precoce prin aplicarea testului Xpert MTB/RIF). Testul este introdus în algoritmul examinării pacienților de TB în Protocolul Clinic Național "Tuberculoza la adult", "Tuberculoza la copii". 6. Este recomandată de a fi aplicată pentru optimizarea managementului pacienților cu tuberculoză pulmonară la diferite nivele asistenței medicale (ambulator și staționar). 		
<p>Persoana responsabilă de implementare Vicedirector management și strategii, coordonator PNCT Vilc Valentina</p> <p>Șef Catedra de pneumoftiziologie prof., dr. hab. șt. med. Iavorschi Constantin</p>		
		<p> </p>

Act de implementare practică (IMSP SCMF)


 REPUBLICA MOLDOVA
 CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU

IMSP SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE
 Chișinău, MD – 2048, str.Grenoble, 147, tel/fax (+373 22) 725 185,
 e-mail: imspscmf@ms.md, www.scmf.ms.md

18.10.2017 nr. 580
 La nr. ___ din __, 2017

APROB
 Director IMSP SCMF, dr. șt. med.
 Paladi Carmina

ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare.** Aplicarea testului Xpert MTB/RIF în managementul pacientului cu tuberculoza pentru diagnosticul precoce a tuberculozei și evaluarea eficacității tratamentului antituberculos.
2. **De către cine a fost propusă:** Malic Alina asist. univ., Ustian Aurelia conf. univ., dr. șt. med.
3. **Unde a fost implementată.** Secțiile IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie.
4. **Anul implementării.** 2013-2017.
5. **Rezultatele folosirii metodei.** Ameliorarea conduitei pacienților cu tuberculoza (diagnosticul precoce prin aplicarea testului Xpert MTB/RIF). Testul este introdus în algoritmul examinării pacienților de TB în Protocolul Clinic Național “Tuberculoza la adult”, “Tuberculoza la copii”
6. **Este recomandată** de a fi aplicată pentru optimizarea managementului pacienților cu tuberculoza pulmonară la diferite nivele asistenței medicale (ambulator și staționar).

Persoana responsabilă de implementare
 Vice-director IMSP SCMF
 Popa Vasile

Șef Catedra de pneumoftiziologie
 prof., dr. hab. șt. med.
 Iavorschi Constantin

Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe (1)



Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe (2)

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5650

Data înregistrării: 23.05.2017

Numărul cererii: 394

Denumirea obiectului: „Aspectele clinice bolnavilor de tuberculoză pulmonară și eficacitatea tratamentului în dependență de rezultatele metodelor molecular-genetice (XPERT MTB/RIF) și culturale convenționale”

Autori:

Malic Alina **IDNP:** 0971704489070

Ustian Aurelia **IDNP:** 0971401882305

Titularul drepturilor patrimoniale:

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "NICOLAE TESTEMIȚANU"
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.



Sef Directie Drept de Autor

Diploma de gr. III, or. Moscova, Conferința tinerilor cercetători

Федеральное агентство научных организаций  Российская академия наук 

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ
Малик Алина

ЗАНЯВШАЯ *III МЕСТО* В КОНКУРСЕ НА ЛУЧШИЙ УСТНЫЙ ДОКЛАД
НА РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ, ПОСВЯЩЕННОЙ ВСЕМИРНОМУ ДНЮ
БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

«СОВРЕМЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ»

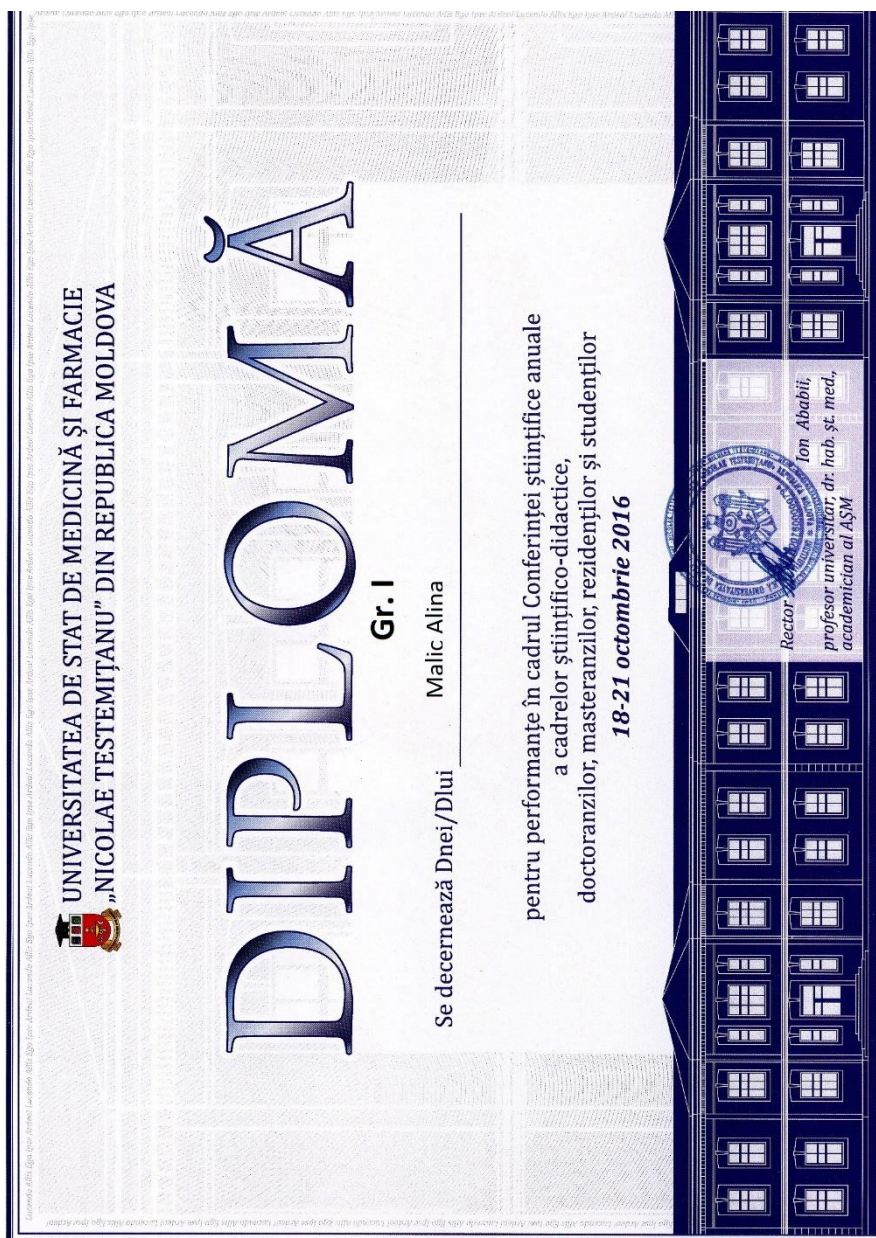
24 МАРТА 2017
МОСКВА

Директор ФГБНУ «ЦНИИТ»,
Д.м.н., профессор


А.Э. Эргешов

А.Э. Эргешов

Diplomă de gr. I, Conferința științifico-practică consacrată zilelor USMF ”Nicolae Testemițanu”



DECLARAȚIE
de conformitate asupra originalității lucrării

Subsemnata, **Malic Alina**, absolventă a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, promoția 2003, prin prezenta declar pe propria răspundere că teza de doctorat cu titlul „**Aspectele contemporane ale tuberculozei în dependență de sensibilitatea micobacteriilor**”, având ca îndrumător științific pe Doamna Ustian Aurelia, a fost elaborată de mine, ca rezultat al propriei cercetări și documentări, nu a mai fost prezentată niciodată la o altă instituție de învățământ superior, din țară sau din străinătate, și nu a fost niciodată publicată sub formă de articol sau volum de către edituri/reviste din țară sau din străinătate.

De asemenea, declar că toate sursele bibliografice utilizate, inclusiv cele de pe Internet, sunt indicate în lucrare, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului/autoplajiatului:

- toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt redade între ghilimele și dețin referința precisă a sursei bibliografice;
- reformularea, în cuvinte proprii, a textelor scrise de către alți autori indică sursa bibliografică din care s-a inspirat;
- calculele (dacă este cazul) sunt efectuate de mine, iar comentarea rezultatelor obținute este originală;
- rezumarea ideilor altor autori deține referința precisă la textul original;
- reprezentările grafice care nu-mi aparțin au indicată sursa bibliografică exactă;
- în cazul în care, în calitate de (co)autor, am prezentat deja o parte din această lucrare în cadrul unor manifestări științifice (congrese, conferințe, colocvii, mese rotunde) din țară sau din străinătate, am folosit autocitarea.

Prin prezenta, îmi asum în totalitate originalitatea lucrării elaborate.

Chișinău, 27.05.2018 .

Malic Alina .

Semnătura

CURRICULUM VITAE

Nume, prenume: Malic Alina

Data și locul nașt.: 03.11.1979

Cetățenia: Republica Moldova

Studii:

2009-2015 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
studii doctorat, specialitatea *Ftiziopneumologie*, Chișinău, Moldova

2006-2009 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
secundariat clinic, specialitatea *Pneumoftiziologie*, Chișinău, Moldova

2003-2006 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
rezidențiat, specialitatea *Pneumoftiziologie*, Chișinău, Moldova

1997-2003 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
specialitatea *Medicina Generală*, Chișinău, Moldova

Publicații:

La tema tezei au fost publicate 11 lucrări științifice: 1 – în revista internațională recunoscută, 1 – articol în materiale congreselor, conferințelor internaționale, 3 – teze în reviste internaționale, 6 – articole în reviste naționale. În monoatorat au fost publicate 4 articole

Activitatea profesională:

2011 – prezent Asistent universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra *de pneumoftiziologie*, Chișinău, Moldova

Participări la forumuri științifice:

2017

- Conferința tinerilor cercetători cu participarea internațională. Moscova, Federația Rusă, 24 martie 2017, diploma de locul III;
- Congresul Societății Europene a Respirologilor (ERS). Milano, Italia, 9-13 septembrie, 2017; abstractul 4990.

- 2016
- Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice și studenților a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 17-18 octombrie 2016, diploma de gr. I;
 - Conferința științifico-practică „Actualități în ftiziopneumologie”, „MoldMedizin & MoldDENT”, Chișinău, 9 septembrie 2016;
 - Conferința științifică consacrată aniversării 85 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc cu genericul „Actualități în ftiziopneumologie”, Chișinău, 18 mai 2016.

Limbi vorbite: Româna, rusa, engleza

Adresa: Or. Chișinău, str. M. Sadoveanu 28, ap. 113

Date de contact 069043468; alina.malic@usmf.md