

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**  
**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
***NICOLAE TESTEMIȚANU***

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 618.2/.4:616.2-002.5(043.2)

**ZOREANA CAZACU**

**ASPECTELE CLINICO-EVOLUTIVE ALE SARCINII**  
**ȘI NAȘTERII LA FEMEILE CU TUBERCULOZA**  
**ORGANELOR RESPIRATORII**

**321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată în cadrul *Disciplinei de obstetrică și ginecologie* a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova.

**Conducător științific:**

**Olga Cernețchi**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 321.15 Obstetrică și ginecologie

**Consultant științific:**

**Constantin Iavorschi**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, specialitatea 321.07 Ftiziopneumologie

**Referenți științifici oficiali:**

**Marin Rotaru**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Departament *Obstetrică și Ginecologie*, IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Ion Bologan**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, *Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană*, IP USMF *Nicolae Testemițanu*

**Componenta Consiliului Științific Specializat:**

**Friptu Valentin**, *președinte*, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Uliana Tabuica**, *secretar*, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Veaceslav Moșin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Iurie Dondiuc**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Aurelia Ustian**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Ana Mișina**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

**Victor Petrov**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 21 septembrie 2021, ora 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 321.15-21-24 din cadrul IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. Adresa: bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova (et. 2, sala de conferințe, bir. 205).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* și pe pagina web a ANACEC.

Autoreferatul a fost expediat la 20 august 2021.

**Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,**

**Uliana Tabuica**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Conducător științific,**

**Olga Cernețchi**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_

**Consultant științific,**

**Constantin Iavorschi**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_

**Autor**

**Zoreana Cazacu** \_\_\_\_\_

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța problemei.** Tuberculoza (TB) maternă rămâne o problemă medico-socială importantă, fiind subestimată și puțin studiată. Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare în timpul sarcinii, în mare măsură, nu sunt cunoscute [8]. Se consideră că acești indicatori sunt la fel de mari ca și în populația generală, cu o rată mai înaltă în țările în curs de dezvoltare și cu o tendință de creștere [8]. Conform datelor din diferite studii, circa 62-80% din cazurile de TB apar în grupa de vârstă 15-44 de ani. Pentru femei, aceasta echivalează cu o incidență a TB tot mai mare în anii de viață fertili [14, 23, 29].

Anual sunt înregistrate circa 9 milioane de cazuri noi de TB și aproape 1,6-2 milioane de decese. Conform rapoartelor recente ale OMS, în anul 2019 la nivel global au fost diagnosticate aproximativ 10 milioane de cazuri noi de TB, inclusiv 3,2 milioane cazuri printre femei [25, 26].

Circa 1,7 milioane de oameni, inclusiv 500.000 de femei preponderent în vârstă de 15-44 de ani, au decedat din cauza acestei boli (inclusiv 400.000 de decese în rândul persoanelor HIV pozitive, femeile constituind circa 50%) [21, 25].

TB face parte dintre primele trei cauze de mortalitate la femeile în vârstă de 15-45 de ani din întreaga lume [8]: sepsis (34%), stările hipertensive în sarcină (25%) și TB (14,9-15,5%) [19, 26].

Diagnosticul TB la gravide este adesea întârziat din cauza semnelor și a simptomelor similare cu cele din sarcină, a rezistenței medicilor și a refuzului de a efectua investigații radiologice, precum și din cauza dificultăților relative de acces la biopsia organelor afectate, în special în leziunile extrapulmonare. O suspectare înaltă și investigarea timpurie pentru TB în timpul sarcinii contribuie la o detectare mai bună a acestei maladii.

TB predispune gravidele la un risc mai mare de a avea copii mici conform termenului de gestație, copii cu masa mică la naștere, copii născuți prematur. Mai mult decât atât, mortalitatea perinatală este de circa cinci ori mai mare la femeile cu TB. Rezultatele perinatale nefavorabile sunt mai pronunțate la femeile cu TB netratată sau avansată, diagnosticată tardiv și tratată incomplet sau neregulat, cu TB asociată cu infecția HIV.

Tratamentul TB active este esențial și trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului, indiferent de termenul de gestație. Având în vedere siguranța generală a medicamentelor de prima linie și potențialul rezultatelor materno-fetale bune cu tratament prompt și eficient, tratamentul nu trebuie suspendat în cazul apariției sau identificării sarcinii după inițierea acestuia.

Asocierea sarcinii cu TB pune în fața specialiștilor un șir de probleme. Pe de o parte, este influența TB asupra evoluției sarcinii și a nașterii, a sănătății nou-născutului și a lăuzei. Pe de altă parte, este impactul sarcinii, nașterii, perioadei post-partum și lactației asupra evoluției procesului specific.

Datele privind efectele TB materne asupra rezultatelor materne și neonatale sunt contradictorii. Unele studii au sugerat că tratamentul în timp util și adecvat al TB nu are efect negativ asupra rezultatelor sarcinii [6], pe când alți cercetători presupun că TB la gravide este asociată cu rezultate negative ale sarcinii [20].

Majoritatea savanților consideră că în cazul diagnosticului stabilit devreme și al tratamentului adecvat se reduc semnificativ ratele de morbiditate și de mortalitate, iar sarcina nu este modificată de TB [29]. Nu există nicio creștere statistic semnificativă a malformațiilor congenitale la copiii născuți de mame cu TB, deși prematuritatea, RCIUF al fătului, greutatea mică la naștere și mortalitatea perinatală înalte au fost raportate frecvent [8, 10, 22, 29]. Riscul de a avea copii mici pentru vârsta gestațională a constituit 2,6 ( $P < 0,005$ ) și apare în circa 20,2% din cazurile

cu TB pulmonară și în circa 33% din cazurile cu TB extrapulmonară [29].

Alți autori consideră că TB este mai agresivă în timpul sarcinii. Tratamentul timpuriu al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [8, 13, 17, 23].

#### **Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemei de cercetare.**

TB la gravide rămâne un domeniu cercetat insuficient în spațiul Republicii Moldova, unde persistă o incidență înaltă prin această maladie, în special la femeile de vârstă reproductivă. Această maladie afectează în mod negativ atât rezultatele materne, cât și cele perinatale în pofida tratamentului prompt. Cu toate acestea, rezultatele negative ale sarcinii sunt mai pronunțate în cazurile de diagnostic tardiv, boală avansată, tratament incomplet și/sau neregulat.

Toate cele expuse anterior certifică necesitatea cercetărilor științifice în scopul sporirii eficienței metodelor de diagnostic oportun al TB pulmonare la gravide, formării grupelor de risc, studierii măsurilor organizaționale și terapeutice adecvate, ce ar reduce răspândirea infecției și ar ameliora prognosticul evoluției sarcinii și a nașterii pentru mamă și făt.

**Scopul studiului:** studierea particularităților de evoluție a sarcinii și a nașterii și optimizarea conduitei acestora la femeile cu tuberculoză a organelor respiratorii, în condițiile monitorizării dispensarizate.

#### **Obiective de cercetare:**

1. Studierea particularităților evoluției sarcinii, nașterii, a incidenței și structurii morbidității și a mortalității perinatale la femeile cu tuberculoză a organelor respiratorii în funcție de forma clinică și termenul de gestație în momentul depistării procesului specific.
2. Evaluarea procesului tuberculos, a funcției respiratorii și a toleranței tratamentului chimioterapic la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii.
3. Estimarea stării funcționale a sistemului fetoplacentar și a morfologiei placentei la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii.
4. Elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a gravidelor cu tuberculoză a organelor respiratorii, adaptat la caracterul tulburărilor funcționale și metabolice ale mamei și ale fătului.

**Ipoteza de cercetare** constă în evaluarea aspectelor clinice de evoluție a sarcinii și a nașterii, a incidenței și a structurii morbidității și mortalității perinatale la gestantele cu TB a organelor respiratorii, în funcție de forma clinică și termenul de gestație la momentul depistării procesului specific, a posibilităților fetale de adaptare, a funcției respiratorii externe, a stării funcționale a sistemului fetoplacentar și a morfologiei placentei la acest contingent de paciente, fapt ce facilitează înțelegerea mecanismelor fiziologice și a celor patologice care se desfășoară în organismul gravidei cu TB, componentă de mare importanță pentru alegerea corectă a tacticii de conduită a gravidelor cu TB activă și a nou-născuților.

**Metodologia generală a cercetării.** În lucrare au fost analizate rezultatele cercetării prin prismă teoretico-științifică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse. Prezentul studiu științific a fost efectuat în baza unei metodologii etapizate: argumentarea actualității problemei, cu formularea scopului și a obiectivelor de cercetare – identificarea și definitivarea eșantionului de studiu – elaborarea chestionarelor – colectarea datelor – analiza și sinteza rezultatelor – formularea concluziilor și a recomandărilor practice. Au fost efectuate două studii: un studiu *retrospectiv (caz – control)* și unul *clinic prospectiv (de cohortă)*. Studiul prospectiv a fost realizat cu permisiunea acreditată de Comitetul Național de Etică și a directorilor instituțiilor medicale. Cercetarea a fost realizată prin studierea documentației medicale, prin examene clinico-instrumentale, examen de laborator, metode imagistice de explorare, prin examenul morfologic al placentei.

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programul *Statistical Package for the Social*

*Sciences 20.0* prin procedee statistice descriptive și inferențiale.

Pentru teza realizată a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al IP USMF Nicolae Testemițanu (ședința din 17.09.2012).

#### **Noutatea științifică a rezultatelor obținute:**

- ✓ Pentru prima dată în Republica Moldova, studiul efectuat a elucidat particularitățile evoluției sarcinii, nașterii și perioadei post-partum la femeile cu TB a organelor respiratorii.
- ✓ În cadrul studiului realizat au fost cercetate caracteristicile procesului tuberculos, aspectele toleranței tratamentului chimioterapic și starea sistemului respirator extern la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii.
- ✓ A fost estimată funcția complexului fetoplacentar, starea antenatală a fătului și cea neonatală a nou-născutului la aceste paciente.
- ✓ Prin studiul realizat au fost evaluate modalitatea și corectitudinea de vaccinare a nou-născuților de la mame cu TB activă.
- ✓ Au fost cercetate modificările morfologice și histologice ale complexelor placentare, care survin pe fondul procesului tuberculos activ la gravide.

**Problema științifică importantă soluționată** în teză constă în elucidarea particularităților evoluției sarcinii și nașterii la gestantele cu diverse forme clinice ale procesului tuberculos respirator prin aprecierea stării funcției respiratorii și a sistemului fetoplacentar, ce deschide noi oportunități pentru optimizarea conduitei clinice la aceste paciente în condițiile monitorizării dispensarizate.

#### **Semnificația teoretică a lucrării:**

- ✓ Lucrarea, prin rezultatele obținute, scoate în evidență și actualizează datele ce țin de particularitățile gestației, de procesul specific și tratamentul antituberculos în sarcină, de criteriile de alăptare și de vaccinare a nou-născuților în funcție de forma clinică a TB respiratorii la gravide.
- ✓ Algoritmii propuse de diagnostic și de conduită a gestantelor cu TB activă, precum și algoritmul profilaxiei primare a TB la nou-născuții mamelor cu TB activă, sunt eficiente, practice și au substrat teoretico-științific în demonstrare.

#### **Valoarea aplicativă a studiului:**

- ✓ Cercetările efectuate în lucrare evidențiază noi particularități evolutive ale sarcinii pe fundal de TB a organelor respiratorii, fapt ce facilitează înțelegerea mecanismelor fiziologice, precum și a celor patologice, care se desfășoară în organismul gravidei cu sau fără TB, element de mare importanță în selectarea corectă a tacticii de conduită a gravidelor cu TB activă și a nou-născuților lor.
- ✓ Prin rezultatele obținute în studiul dat a fost evaluat impactul factorilor predispozanți în dezvoltarea TB la gravide. În funcție de termenul de gestație, au fost evaluate funcția respiratorie și aspectele tratamentului antituberculos la gravidele cu TB activă.
- ✓ În baza studiului realizat au fost propuse algoritmii de diagnostic și de conduită a gravidelor cu TB organelor respiratorii, precum și algoritmul profilaxiei primare a TB la nou-născuții mamelor cu TB activă, care pot fi recomandate în activitatea practică a medicilor obstetricieni-ginecologi și ftiziopneumologi în instituțiile medicale specializate.

#### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Factorii favorizanți în dezvoltarea TB active la gravide sunt: studiile incomplete – medii, neîncadrarea femeilor în câmpul muncii – casnice și șomere, vârsta reproductivă activă – 17-29 de ani, anamneza extragenitală agravată, sediul de reședință în mediul rural, contactul identificat cu bolnavul de TB, statutul matrimonial nerealizat, intervalul mai mic de trei ani

- între sarcini, prezența deprinderilor dăunătoare, TB în anamneză, constituția hipostenică cu greutate corporală redusă –  $\leq 50$  kg, multiparitatea, calitatea de imigranți.
2. La gravidele cu TB activă a organelor respiratorii se atestă o rată înaltă de complicații ale gestației și ale travaliului determinate de relația lor patogenetică cu intoxicația TB, iar intensitatea acestora depinde de gradul de activitate și de forma clinică a procesului tuberculos.
  3. Forma infiltrativă de TB a organelor respiratorii la gravide reprezintă cea mai frecventă formă clinică.
  4. Chimioterapia etiotropă administrată gravidelor cu TB reduce intensitatea răspunsului imun și contribuie la ameliorarea semnificativă a parametrilor biochimici și metabolici, dar păstrează semne de intoxicație endogenă și influențează negativ funcția hepatică.
  5. Modificările histopatologice placentare, survenite pe fondul procesului tuberculos (lipsa diferențierii vilozităților terminale ale corionului, angiomatoza, insuficiența proliferării sincițiotrofoblastului, hipertrofia și hiperplazia vilozităților terminale etc.), condiționează apariția insuficienței fetoplacentare cronice, care se manifestă prin nașterea copiilor cu RCIUF și masă mică.
  6. La gravidele cu forma activă a TB organelor respiratorii se atestă o frecvență înaltă de dereglări respiratorii de diferit tip pe parcursul întregului proces de gestație, cu amplificarea acestora odată cu creșterea termenului de sarcină. Modificările survenite dereglează mecanismul de oxigenare a sângelui la nivel pulmonar, agravând și mai mult starea de hipoxie cronică în organismul matern și determinând multiple complicații materno-fetale.

#### **Implementarea rezultatelor științifice:**

1. Implementarea rezultatelor principale ale tezei în procesul didactic la Disciplina de obstetrică și ginecologie și al Catedrei de pneumoftiziologie de la IP USMF *Nicolae Testemițanu*.
2. Aplicarea în activitatea practică a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*, a IMSP Institutul Mamei și Copilului și a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie *Chiril Draganiuc* a algoritmului profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă (Certificat de Inovator nr. 5814), a algoritmului de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă (Certificat de Inovator nr. 5815), a algoritmului de diagnostic al tuberculozei la gravide (Certificat de Inovator nr. 5816).

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Postulatele de bază ale studiului au fost prezentate și discutate la: Conferința științifico-practică cu genericul *Oprim tuberculoza în timpul generației noastre*, consacrată Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei 24 martie, Chișinău (22 martie 2013); Ședința Societății de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău (28 septembrie 2013); Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Chișinău (5 octombrie 2015); Ședința Societății de Ftiziopneumologie, Chișinău (24 iulie 2017); The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*, Chișinău (3-5 mai 2018); Al VI-lea Congres național cu participare internațională AMOG, Chișinău (13-15 septembrie 2018).

Studiul a fost realizat în baza temei aprobate la Ședința Disciplinei de obstetrică și ginecologie, IP USMF *Nicolae Testemițanu*, din 16.03.2010, proces-verbal nr. 7, Ședința Seminarului Științific de profil *Obstetrică și Ginecologie*, IP USMF *Nicolae Testemițanu*, din 30.03.2010, proces-verbal nr. 1, și la Consiliul Științific, IP USMF *Nicolae Testemițanu*, din 13.05.2010, proces-verbal nr. 5, cu reprobare din 23.04.2020, proces-verbal nr. 4/10.

Rezultatele tezei au fost aprobate la Ședința Disciplinei de obstetrică și ginecologie a IP USMF *Nicolae Testemițanu* din 19.01.2021, proces-verbal nr. 5, și la Ședința Seminarului științific de profil *Obstetrică și Ginecologie* din 02.03.2021, proces-verbal nr. 2.

**Publicații.** La subiectul tezei au fost publicate 17 lucrări științifice, inclusiv 3 publicații în ediții recenzate și 12 publicații de monoautor, 8 articole integrale, 8 teze, 1 poster, 3 certificate de inovator, 2 drepturi de autor.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este expusă pe 167 pagini de text dactilografiat, constă din adnotare în limbile română, rusă și engleză și conține: introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, indice bibliografic cu 205 de referințe. Iconografia include 39 de figuri și 9 tabele, în total expuse pe 34 de pagini (41% din volumul părții de bază a tezei). Anexele în număr de 9 sunt expuse pe 25 de pagini.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoza organelor respiratorii, gravide, nou-născuți, sistem fetoplacentar, sistem respirator extern, morfologia placentei, algoritm, vaccinare.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. SARCINA ȘI NAȘTEREA LA GRAVIDELE CU TUBERCULOZĂ A ORGANELOR RESPIRATORII (REVIZUIREA LITERATURII)

Acest compartiment a inclus o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu referire la sarcina și nașterea la gravidele cu TB a organelor respiratorii. TB maternă rămâne o problemă medicală majoră puțin studiată și subestimată. Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare, în timpul sarcinii, în mare măsură, nu sunt cunoscute. Se consideră că acești indicatori sunt la fel de înalți ca și în populația generală, cu o rată mai mare în țările în curs de dezvoltare și cu o tendință de creștere. Conform datelor din diferite studii, circa 62-80% din cazurile de TB apar în grupa de vârstă 15-44 de ani. Pentru femei, aceasta echivalează cu o incidență a TB tot mai mare în perioada anilor fertili.

Diagnosticul TB la gravide este adesea întârziat din cauza semnelor și a simptomelor similare cu cele din sarcină, a rezistenței medicilor și a refuzului pacientelor de a efectua investigații radiologice gravidelor și a dificultăților relative de acces la biopsia organelor afectate, în special în leziunile extrapulmonare. Suspectarea ridicată și investigarea timpurie a TB în timpul sarcinii contribuie la o detectare mai bună a acestei maladii.

Tuberculoza predispune gravidele la un risc mai mare de a avea copii mici conform termenului de gestație, copii cu masa corpului mică la naștere, copii născuți prematur. Mai mult decât atât, mortalitatea perinatală este de circa cinci ori mai mare la femeile cu TB. Aceste rezultate adverse perinatale sunt mai pronunțate la femeile cu TB netratată sau avansată, diagnosticată tardiv și tratată incomplet sau neregulat, TB asociată cu infecția HIV.

Tratamentul TB active este esențial și trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului, indiferent de termenul de gestație. Având în vedere siguranța generală a medicamentelor de primă linie și potențialul rezultatelor materno-fetale bune cu tratament prompt și eficient, tratamentul nu trebuie suspendat în cazul apariției sau identificării sarcinii după inițierea acestuia.

### 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul prezent a fost efectuat la baza Catedrei de obstetrică și ginecologie a IP USMF *Nicolae Testemițanu*, în IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* (or. Chișinău) și IMSP Institutul Mamei și Copilului, unde nasc preponderent gravidele cu TB activă, precum și la baza Catedrei de pneumoftiziologie a IP USMF *Nicolae Testemițanu* și în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie *Chiril Draganiuc*, unde primesc tratament specific antituberculos aceste paciente. Obiecte de studiu au fost femeile gravide, nou-născuții acestora, fișele de observație clinică și probele biologice recoltate – sângele și sputa gravidelor, placenta și anexele ei.

Pentru a realiza obiectivele cercetării, au fost planificate studiile 1) retrospectiv de tip caz – control și 2) prospectiv de cohortă.

În etapa I a fost realizat **studiul retrospectiv**. În scopul evaluării și al analizei particularităților de evoluție și pentru optimizarea conduitei sarcinii și nașterii la femeile cu tuberculoză a organelor respiratorii în condițiile monitorizării dispensarizate, au fost incluse în studiul cazurile de nașteri la pacientele cu TB organelor respiratorii din perioada 2000-2012 – 240 de gravide cu vârsta cuprinsă între 17 și 46 de ani (vârsta medie =  $27,46 \pm 0,3$  ani): lotul de cercetare – 120 de gravide cu TB, divizat în 2 subloturi: LB1A – 82 de gravide cu TB activă a organelor respiratorii, LB1B – 38 de gravide cu sechele posttuberculoase ale organelor respiratorii; lotul de control – 120 de femei gravide fără TB.

În etapa a II-a a fost efectuat **studiul prospectiv**. Numărul de femei incluse în acest studiu a fost determinat de numărul de nașteri la femeile cu TB activă a organelor respiratorii în perioada 2013-2017. Având în vedere că majoritatea gravidelor cu TB, inclusiv cu TB activă a organelor respiratorii, sunt spitalizate și nasc în IMSP Institutul Mamei și Copilului, volumul eșantionului din studiul nostru a inclus practic toate gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, care au născut în anii 2013-2017.

Astfel, în scopul evaluării clinice și paraclinice a toleranței tratamentului antituberculos la gravide, al analizei particularităților de evoluție, stării sistemului fetoplacentar și a funcției respiratorii externe, precum și a modificărilor morfofuncționale placentare, au fost incluse în studiul prospectiv (de cohortă) un lot din 232 de gravide cu vârsta cuprinsă între 18 și 41 de ani, care a fost divizat în două subloturi: LB2 cu 116 gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și LM2 cu 116 gravide practic sănătoase.

Cercetarea a fost realizată prin studierea documentației medicale (fișa de observație obstetricală, fișa nou-născutului), prin examene clinico-instrumentale (metoda de chestionare, aprecierea nou-născutului după naștere conform scorului Apgar, examenul USG al fătului, velocimetria Doppler, cardiocitografia, spirometria, vaccinarea BCG a nou-născutului), examen de laborator (analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, PCR, tuberculinodiagnosticul, microscopia/bacteriologia sputei), metode imagistice de explorare (radiografia convențională, USG cutiei toracice), prin examenul morfologic al placentei.

### **3. PARTICULARITĂȚILE ANAMNESTICO-CLINICE ȘI DE EVOLUȚIE ALE SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU TUBERCULOZĂ A ORGANELOR RESPIRATORII ÎN FUNCȚIE DE FORMA CLINICĂ A PROCESULUI SPECIFIC (STUDIUL RETROSPECTIV)**

#### **3.1. Particularitățile anamnestic-clinice și sociale ale gravidelor incluse în studiu**

În pofida valorilor similare ale vârstei medii în toate loturile de studiu, printre gravidele cu TB activă a organelor respiratorii autentic aveau o tendință de prevalență femeile în vârstă reproductivă activă (17-29 de ani), constituind  $70,7 \pm 5,0\%$  (OR 2,22; 95% CI 1,27-3,87;  $p < 0,01$ ). Prin urmare, majoritatea gravidelor din lotul de studiu se aflau în vârstă reproductivă, optimă pentru sarcină și naștere. Conform datelor bibliografice, femeile au cea mai mare incidență a TB în perioada reproductivă [28].

Atrage atenție faptul că rata gravidelor secundipare ( $35,4 \pm 5,3\%$ ) și a celor multipare ( $20,7 \pm 4,8\%$ ) era veridic mai mare la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii. Astfel, conform datelor din literatură și celor obținute de noi, procesul tuberculos se întâlnește mai frecvent printre multipare și mai rar printre primipare [20].

Impactul caracteristicilor sociale asupra dezvoltării TB la gravide este semnificativ; studiul



a relevat mai puține femei căsătorite (47,6±5,5%) (OR 0,32; 95% CI 0,18-0,56; p<0,001), cu studii superioare (11,0±3,5%) (OR 0,08; 95% CI 0,04-0,18; p<0,001) și cu sediul de reședință în mediul urban (35,4±5,3%) (OR 0,21; 95% CI 0,12-0,38; p<0,001) și mai multe femei neîncadrate în câmpul muncii (72,0±5,0%) în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii (OR 2,34; 95% CI 1,32-4,17; p<0,01).

Cercetând rolul intervalului dintre sarcini și parități în apariția procesului tuberculos activ, s-a determinat că 39,0±5,4% de cazuri de TB s-au dezvoltat la gravide cu intervalul mai mic de trei ani între sarcini, inclusiv 20,5±4,6% fiind multipare.

Analizând rolul migrației ca factor de risc de îmbolnăvire cu TB, s-a stabilit că 12,2±3,6% persoane din acest lot de studiu au lucrat peste hotare, în special în țările CSI, anterior depistării formei active a procesului specific. Durata perioadei de lucru a variat între 6 luni (7,3±2,9%) și 1 an (4,9±1,2%). Impactul migrației asupra îmbolnăvirii cu TB este susținut cu datele literaturii de specialitate [9].

Studiind factorii sociali, s-a constatat că 28,0±5,0% din pacientele cu TB activă au făcut parte din familii socialmente vulnerabile, iar 20,5±4,5% au avut familii numeroase (cu trei și mai mulți copii). Peste ½ dintre pacientele din lotul de bază au suferit de carență nutritivă în proteine, vitamine și minerale. Astfel, gravidele cu TB activă au prezentat mai frecvent (25,3±4,8%) constituție hipostenică cu ponderea redusă (≤50 kg) (OR 3,81; 95% CI 1,80-8,10; p<0,001).

Riscul dezvoltării TB crește semnificativ în prezența focarului de infecție tuberculoasă în condițiile contactului cu bolnavul de TB [12]. Printre gravidele incluse în studiu, 50,0±5,5% sau 1/2 dintre persoane au avut contactul identificat cu bolnavul de TB, inclusiv cu forma BAAR- pozitiv – 41,5±7,7%, BAAR-negativ – 53,7±7,8%, MDR – 4,9±1,2% persoane. S-a constatat că au avut contact cu rudele de prima linie 30,5±5,1% din paciente, contact profesional – 6,1±2,6%, contact teritorial cu vecinii – 13,4±3,8% din paciente.

Un rol major în dezvoltarea TB la gravide îl are anamneza extragenitală agravată, pe care au prezentat-o 64,6±5,3% gravide din lotul cu TB activă și 71,1±7,4% din lotul cu sechele de TB, comparativ cu lotul gravidelor fără TB – 39,5±4,5% (p<0,001). În structura patologiei extragenitale diagnosticate la gravidele aflate în cercetare, s-a evidențiat o rată înaltă al patologiei tractului excretourinar (18,3±4,3%), al afecțiunilor sistemului respirator (18,3±4,3%), afecțiunilor sistemului gastrointestinal (7,3±2,9%), afecțiunilor cronice ale ficatului (9,8±3,3%). Infecția cu HIV a fost constatată doar în lotul gravidelor cu TB activă (3,7±1,0% cazuri).

Prezența deprinderilor dăunătoare la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii era înaltă – circa ¼ din cazuri, predominând gravidele cu tabagism (23,2±4,7%) (OR 9,81; 95% CI 3,80-25,3; p<0,001), comparativ cu gravidele cu sechele ale procesului TB (5,3±1,8%, p<0,01) și cu cele fără TB (2,5±1,4%, p<0,001).

Anamneză ginecologică complicată (salpingooforite, fibromiom uterin, ovare polichistice, infertilitate) au raportat cu o certitudine mai mare gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și cele cu sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 22 (27,2±4,9%), 10 (26,3±7,2%) și, respectiv, 7 (5,0±1,3%), p<0,001.

### **3.2. Particularitățile procesului tuberculos la gestante**

Diagnosticarea tuberculozei în sarcină rămâne a fi complexă [8, 10, 14]. Studiind metodele de diagnostic al TB, s-a constatat că s-a aplicat proba Mantoux în 57,3±5,5% cazuri, examenul radiologic în sarcină în 64,6±5,3%, USG în 14,6±3,9%, examenul sputei la BAAR în 98,8±1,2% și puncția pleurală în 15,9±4,0% cazuri.

Radiografia cutiei toracice în timpul sarcinii, atât în scop de diagnostic, cât și în scop de

control al eficienței tratamentului, a fost efectuată la 2,4±0,8% gravide în trimestrul I de sarcină, la 19,5±4,4% în trimestrul II, la 52,4±5,5% de gravide în trimestrul III de sarcină, dar nu s-a efectuat la 25,6±4,8% gravide din motivul refuzului acestora. Radiografia cutiei toracice după naștere s-a efectuat la 80,5±4,4% din paciente. Literatura de specialitate relatează că diagnosticul TB pulmonare la gravide este complicat și de amânarea frecventă a radiografiei toracice, legată cu sarcină și de rata înaltă a alergiei la tuberculină [7, 16].

Este necesar de menționat că, în marea majoritate a cazurilor (96,3±2,0%), TB a fost diagnosticată prin combinarea mai multor metode : 2 metode în 37,8±5,4% cazuri, 3 metode în 41,5±5,4%, 4 metode în 8,5±3,0% și 5 metode în 8,5±3,0% cazuri. Metoda molecular-genetică (PCR) nu a fost aplicată la pacientele din acest grup de studiu. Conform surselor bibliografice, pentru confirmarea TB sunt aplicate teste de diagnostic de diferit grad de sensibilitate și specificitate: radiografia, microscopia, cultura, histopatologia și testarea la tuberculină [8, 10, 14, 15].

În timpul sarcinii, procesul specific primar a fost depistat, de asemenea, la 50,0±5,5% gravide: în trimestrul I de sarcină – la 6,1±2,6% gravide, în trimestrul II – la 6,1±2,6%, în trimestrul III – la 37,8±5,4% gravide. La 3-6 luni post-partum, TB a fost diagnosticată într-un caz.

Din totalul gravidelor cu forma activă a TB organelor respiratorii, 17,1±4,2% cazuri constituiau caz nou cu BAAR pozitiv, 54,9±5,5% – caz nou cu BAAR negativ, 20,7±4,8% cazuri erau recidivă (3,7±1,0% în trimestrul I, 2,4±0,8% în trimestrul II și 13,4±3,8% în trimestrul III), 7,3±2,9% cazuri prezentau retratament după ce au fost pierdute din supraveghere (2,4±0,8% în trimestrul II, 2,4±0,8% în trimestrul III și 1,2±0,6% în primele 3-6 luni post-partum).

Studiind debutul îmbolnăvirii cu TB în timpul sarcinii, s-a constatat că acesta a fost acut la 51,7±6,5% gravide, subacut la 45,0±6,4% și asimptomatic la 3,3±0,9% gravide. Acuze bronhopulmonare prezentau 73,2±4,9% din gravide. În majoritatea cazurilor, procesul specific a evoluat sub masca afecțiunilor respiratorii nespecifice, cum sunt pneumonia – în 4 cazuri, bronșita – în 3, infecția virală acută – în 2 cazuri. Un caz a fost mascat sub forma disgravidiei timpurii în trimestrul I de sarcină. Conform surselor bibliografice, prezentarea atipică poate condiționa o diagnosticare greșită sau întârzierea acesteia, cu rezultate negative materne și perinatale, inclusiv decese [15, 23].

La momentul îmbolnăvirii, gravidele cu forma activă a TB organelor respiratorii prezentau următoarele simptome: sindrom de intoxicație generală (65,9±5,2%), tuse matinală cu/fără expectorații mici (70,7±5,0%), dureri în cutia toracică (36,6±5,3%), dispnee (30,5±5,1%), pierderea masei corporale (13,4±3,8%). Hemoptizie au acuzat 2,4±0,8% gravide. Datele obținute sunt comparabile cu datele studiilor de specialitate anterioare [11].

Printre pacientele studiului retrospectiv, cea mai frecventă formă clinică s-a constatat a fi TB pulmonară infiltrativă – 52 (63,4±5,3%) de cazuri. Pe locul doi s-a plasat pleurezia tuberculoasă cu 19 (23,2±4,7%) cazuri. Forma nodulară s-a depistat la 4 (4,9±1,2%) paciente, forma diseminată (miliară) – la 6 (7,3±2,9%), iar forma fibrocavitară – la 5 (6,1±2,6%). Într-un caz (1,2±0,6%) s-a identificat tuberculom. Complex tuberculos primar și TB ganglionilor limfatici intratoracici nu au fost diagnosticate. Totodată, TB extratoracice concomitentă a fost determinată în 2 cazuri: 1 (1,2±0,6%) caz cu TB ganglionilor limfatici mezenterici, 1 caz (1,2±0,6%) cu TB urogenitală și TB ganglionilor limfatici mezenterici.

Un alt reper al studiului a fost evaluarea fazei procesului TB în momentul nașterii, care a variat mult în funcție de activitatea procesului. Astfel, la 25 (30,5±5,1%) de gravide s-a identificat faza evolutivă cu infiltrație a procesului specific pulmonar, la 13 (15,9±4,0%) gravide – faza evolutivă cu distrucție, iar la 2 (2,4±0,8%) – faza evolutivă cu diseminare. Cele mai multe au fost

pacientele în faza regresivă cu resorbție – 29 (35,4±5,3%) de cazuri. Totodată, fază regresivă cu îndurație s-a înregistrat la 3 (3,7±1,0%) gravide, fază stabilizată cu vindecare – la 2 (2,4±0,8%), proces evolutiv cu distrucție și diseminare – la 5 (6,1±2,6%), proces regresiv cu resorbție și îndurație – la 2 (2,4±0,8%), iar activitate severă evolutivă cu infiltrație, distrucție și diseminare a prezentat doar o gravidă (1,2±0,6%).

În funcție de localizare, procesul TB s-a identificat a fi cu afectare respiratorie unilaterală în majoritatea cazurilor – 60 (73,2±4,9%). Totodată, afectare bilaterală a organelor respiratorii au prezentat 22 (26,8±4,9%) de gravide. În funcție de extinderea procesului TB la nivelul pulmonar, afectare limitată la 1-2 segmente s-a înregistrat la 47 (65,3±5,3%) de gravide. Proces specific extins ( $\geq 3$  segmente) au prezentat 25 (34,7±5,3%) de gestante. În momentul nașterii, la o mare parte a gravidelor din lotul de studiu – 60 (73,2±4,9%) – s-a diagnosticat BAAR-, 17 (20,7±4,5%) gravide prezentau BAAR+, 1 (1,2±0,6%) gravidă – BAAR++, 4 (4,9±1,2%) gravide – BAAR+++.

Menționăm că, în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, majoritatea pacientelor au prezentat un proces tuberculos activ necomplicat – 77 (93,9±2,6%) de cazuri. Totodată, în 5 (6,1±2,6%) cazuri procesul specific a evoluat cu așa complicații ca hemoptizie – 2 (2,4±0,8%) cazuri, cord pulmonar – 1 (1,2±0,6%) caz, atelectazie – 1 (1,2±0,6%). Insuficiența respiratorie s-a înregistrat la 14 (4,9±1,2%) gravide, iar cea poliorganică – la 1 (1,2±0,6%) gravidă. Hemoragie și pneumotorax spontan nu a prezentat nicio gravidă.

În studiul realizat au fost abordate aspecte importante ale tratamentului gravidelor cu TB activă. În prezent, majoritatea specialiștilor respectă regimurile și schemele de tratament chimioterapic recomandate de OMS [27]. Astfel, la majoritatea gravidelor 82,9±4,2% din lotul de studiu, tratamentul antituberculos a fost administrat conform schemei și regimului standardizat. Menționăm, că schema individuală de chimioterapie s-a aplicat la 14 (17,1±4,2%) gravide din lotul de studiu (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristicile chimioterapiei specifice administrate gravidelor lotului de studiu (abs., %)

Caracteristicile	Lot TB activă (n=82)	
	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)
Schema de chimioterapie		
Schema standardizată	68	82,9±4,2%
Schema individuală	14	17,1±4,2%
Administrarea chimioterapiei		
Până la sarcină	25	30,5±5,1%
Trimestrul I de sarcină	24	29,3±5,0%
Trimestrul II de sarcină	20	24,4±4,7%
Trimestrul III de sarcină	53	64,6±5,3%
Postpartum	44	53,7±5,5%
Nu a fost administrată	11	13,4±3,8%
Preparate chimioterapice administrate		
Izoniazidă	71	86,6±3,8%
Rifampicină	68	82,9±4,2%
Pirazinamidă	64	78,0±4,6%
Etambutol	64	78,0±4,6%
Streptomicina	2	2,4±1,7%
Preparate linia a II-a	3	3,7±2,1%

### 3.3. Particularitățile evolutiv-clinice ale sarcinii la gravidele cu tuberculoză a organelor respiratorii

După cum relatează sursele bibliografice, procesul tuberculos influențează negativ evoluția sarcinii și rezultatele perinatale la gravidele cu TB respiratorie [15]. În cercetarea prezentă, analiza evoluției sarcinii a stabilit o incidență înaltă a diferitor complicații în lotul gravidelor cu TB activă, comparativ cu lotul celor fără TB – 77 (93,9±2,6%) cazuri și, respectiv, 57 (47,5±4,6%),  $p<0,001$ , și lotul gravidelor cu sechele ale procesului tuberculos – 77 (93,9±2,6%) și, corespunzător, 27 (71,1±7,4%),  $p<0,01$  (tabelul 2).

Tabelul 2. Complicațiile sarcinii la gravidele din loturile de studiu (abs., %)

Complicațiile sarcinii	LB1A (n=82)		LB1B (n=38)		LM1 (n=120)		$\chi^2$	p
	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)		
Iminență de avort spontan precoce	9	11,0±3,5	3	7,9±4,4	13	10,8±2,9	0,318	>0,05
Iminență de avort spontan tardiv	15	18,3±4,2	5	13,2±5,5	4	3,3±0,9	12,467	<0,01
Iminență de naștere prematură	23	28,1±5,0	9	23,7±6,9	8	6,7±2,3	17,409	<0,05
Patologia sistemului fetoplacentar	28	34,1±5,2	12	31,6±7,6	17	14,2±3,2	12,030	<0,01
Anemie feriprivă	69	84,2±4,1	22	57,9±8,0	18	15,0±3,3	103,427	<0,001
Disgravidie precoce	2	2,4±0,8	4	10,5±5,1	7	5,8±2,2	3,392	>0,05
Stări hipertensive în sarcină	4	4,9±1,2	2	5,3±1,8	6	5,0±1,3	1,875	>0,05
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>93,9±2,6</b>	<b>27</b>	<b>71,1±7,4</b>	<b>57</b>	<b>47,5±4,6</b>	<b>12,40</b>	<b>&lt;0,001</b>

Notă. Test statistic – aplicat  $\chi^2$ .

La pacientele cu TB activă s-au înregistrat de 2 ori mai frecvent complicații ale sarcinii (anemia feriprivă, iminența de avort spontan tardiv, iminența de naștere prematură) comparativ cu lotul-martor și de 2,4 ori mai frecvent afecțiunile sistemului fetoplacentar (insuficiență fetoplacentară cronică, polihidroamnios, oligoamnios, RCIUF, hipoxie cronică intrauterină). Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate [6, 13, 14, 19, 20]. Acest fapt confirmă relația patogenetică a complicațiilor în sarcină cu intoxicația tuberculoasă.

În structura patologiei sistemului fetoplacentar, la gravidele din LB1A a prevalat RCIUF – 21 (25,7±4,8%) cazuri, care frecvent a fost asociată cu patologia lichidului amniotic sub formă de oligoamnios în 6 (7,3±2,9%) cazuri. De asemenea, în lotul studiat s-a estimat incidența sporită a IFP cronice în 15 (18,3±4,2%) cazuri.

S-a determinat că gravidele din lotul cu TB activă au dezvoltat anemie feriprivă mai frecvent în trimestrul II de sarcină cu 21 (25,6±4,8%) și trimestrul III cu 46 (56,1±5,5%) cazuri, comparativ cu gravidele din lotul sechele posttuberculoase – 0 cazuri și, respectiv, 5 (13,2±5,5%), și cu gravidele din lotul martor – 4 (3,4±0,9%) și, corespunzător, 12 (10,1±2,8%) cazuri.

Studiind gradul de prezentare a anemiei feriprive, s-a identificat că anemia feriprivă de gradul I a fost înregistrată mai frecvent la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii – 49 (59,8±5,4%) cazuri, precum și la cele cu sechele ale procesului tuberculos – 19 (50,0±8,1%), comparativ cu gravidele fără TB – 18 (15,1±3,3%) cazuri ( $p<0,001$ ). De asemenea, pe parcursul sarcinii, gravidele cu TB activă a organelor respiratorii au prezentat mai frecvent anemia feriprivă de gradul II, comparativ cu gravidele din alte loturi de studiu – 19 (23,2±4,7%) cazuri, 3 (7,9±4,4%) și, respectiv,

niciun caz ( $p < 0,001$ ). Este important să menționăm că anemia feriprivă de gradul III a fost determinată doar la gravidele din lotul cu TB activă –  $1,2 \pm 0,6\%$  ( $p > 0,05$ ).

În urma studiului s-a determinat o corelație directă între forma clinică și faza TB active și gradul anemiei feriprive pe parcursul gestației. Astfel, toate pacientele cu TB forma fibrocavitară și diseminată în faza evolutivă, cu distrucție și diseminare, au prezentat gradele II și III de anemie feriprivă în sarcină. Există o asocieră directă, de intensitate medie și statistic semnificativă, între gradul de anemie feriprivă și severitatea fazei procesului TB în momentul nașterii ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ); o asocieră directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă, între gradul de anemie feriprivă și severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Sursele bibliografice de specialitate relatează că rezultatele adverse perinatale sunt mai pronunțate la femeile cu TB avansată, cu diagnostic tardiv și tratament incomplet sau neregulat [18].

### 3.4. Particularitățile evoluției nașterii și a perioadei post-partum pe fundal de tuberculoză activă și sechele posttuberculoase

Cercetările științifice în domeniul patologiei extragenitale pe fundal de sarcină, susțin că pentru TB activă este caracteristică evoluția patologică a procesului de naștere [14]. Astfel, în lotul gravidelor cu TB activă și în cel cu sechele ale procesului tuberculos, s-au identificat frecvent nașteri complicate per vias naturalis –  $71,8 \pm 5,0\%$  cazuri și, respectiv,  $65,8 \pm 7,4\%$ , comparativ cu gravidele fără tuberculoză –  $42,5 \pm 4,6\%$  cazuri ( $p < 0,01$ ). Deci, în urma evaluării lotului de studiu, s-a constatat că doar 1/3 din nașteri la pacientele cu TB activă au decurs fiziologic, constituind  $22 (28,2 \pm 5,0\%)$  cazuri (tabelul 3).

Cercetarea efectuată a înregistrat date despre repercusiunile TB active asupra nașterii și a travaliului. Astfel, gravidele cu TB activă prezentau o evoluție mai complicată a nașterii ( $71,8 \pm 5,0\%$ ): naștere rapidă și fulminantă – de 2,6 ori mai frecvent ( $19,5 \pm 4,4\%$  și  $7,6 \pm 2,4\%$ , respectiv; OR 2,99; 95% CI 1,25-7,15;  $p < 0,05$ ), traumatism obstetrical matern – de 2,6 ori mai frecvent ( $45,1 \pm 5,5\%$  și  $17,6 \pm 3,5\%$ , respectiv; OR 3,88; 95% CI 2,04-7,36;  $p < 0,001$ ), distocii dinamice uterine – de 9,4 ori mai frecvent ( $15,9 \pm 4,0\%$  și  $1,7 \pm 0,7\%$ , respectiv; OR 11,12; 95% CI 2,44-50,73;  $p < 0,001$ ) și RPPA – de 1,2 ori mai frecvent ( $32,9 \pm 5,2\%$  și  $26,9 \pm 4,14\%$ , respectiv; OR 1,35; 95% CI 0,73-2,49;  $p > 0,05$ ).

Tabelul 3. Complicațiile evoluției nașterii la gravidele din loturile de studiu (abs., %)

Complicațiile nașterii	Lot TB activă (n=82)		Lot TB sechele (n=38)		Lot fără TB (n=120)		$\chi^2$	p
	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)	Nr. abs.	P <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%)		
RPPA	27	32,9±5,2	10	26,3±7,1	32	26,7±4,1	1,005	>0,05
Distocie dinamică uterină	15	18,3±4,3	0	0	2	1,7±0,7	15,848	<0,05
Naștere rapidă și fulminantă	16	19,5±4,4	5	13,2±5,5	9	7,5±2,5	6,330	<0,05
Traumatism obstetrical matern	37	45,1±5,5	16	42,1±8,0	21	17,5±3,5	19,769	<0,001
<b>Total complicații</b>	<b>56</b>	<b>71,8±5,0</b>	<b>25</b>	<b>65,8±7,4</b>	<b>51</b>	<b>42,5±4,6</b>	<b>8,161</b>	<b>&lt;0,01</b>

Notă. Test statistic – aplicat  $\chi^2$ .

Majoritatea nașterilor ( $95,1 \pm 2,4\%$ ) s-au finalizat pe căile naturale, doar  $4,9 \pm 1,2\%$  cazuri s-au rezolvat prin operație cezariană. Indicațiile pentru cezariană au fost următoarele: DPPNI, placenta praevia, prezentație pelviană, macrosomia fetală, insuficiența forțelor de contracție rebelă

la tratament. Deci, putem concluziona că procesul tuberculos activ propriu-zis nu poate fi indicație către operația cezariană.

Evaluarea perioadei post-partum a constatat diferențe autentice la capitolul complicații puerperale (subfebrilitate, lohiometra, endometrită, mastită, lactostază, dehiscența suturii) în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii – 6 (7,3±2,9%) cazuri, comparativ cu gravidele fără TB – 1 (0,8±0,18%) caz (p<0,05).

Un alt subiect important cu referire la gestantele cu TB activă ține de alăptare. Astfel, în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii s-a constatat o rată mică de alimentare la sân – 60 (73,2±4,9%) cazuri, comparativ cu cele cu sechele ale procesului tuberculos – 36 (94,8±3,6%) cazuri (p<0,001), și cu gravidele fără TB – 120 (100,0%) cazuri (p<0,001). În lotul cu sechele ale procesului tuberculos și în lotul fără TB, acest indicator era similar (p>0,05). În același timp, nu li s-a permis alăptarea mamelor cu TB infectate cu HIV – 3 (13,6±7,5%) cazuri, cu MDR – 5 (22,7±9,1%), cu BAAR+++ – 3 (13,6±7,5%) cazuri; cel mai frecvent, acest indicator negativ s-a atestat la pacientele cu BAAR+ cu distrucție și diseminare – 11 (45,5±10,9%) cazuri.

### **3.5. Caracteristica nou-născuților, evaluarea incidenței și a structurii morbidității și mortalității perinatale**

Studiul realizat a demonstrat că TB activă maternă are o influență negativă asupra nou-născutului și se caracterizează prin incidență înaltă de morbiditate perinatală, prin incidența crescută a RCIUF – 24,7±4,8% (OR 2,27; 95% CI 1,08-4,77; p<0,05), a sindromului de aspirație – 6,2±2,7% (OR 7,76; 95% CI 0,89-67,74; p<0,05), a pneumopatiei de aspirație – 9,9±3,3% (OR 12,93; 95% CI 1,59-105,52; p<0,01) și a infecției intrauterine – 11,0±3,5% (OR 14,75; 95% CI 1,83-118,86; p<0,01), fapt susținut de multiple studii în domeniu [10, 29].

Analiza de corelație între patologia neonatală (infecția intrauterină, pneumopatia de aspirație, anomaliile de dezvoltare, hemoragia și/sau ischemia periferică, patologia neonatală în total) și severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență, severitatea fazei procesului TB în momentul nașterii și gradul de eliminare a MBT la naștere a relevat o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă, între infecția intrauterină (r=0,30, p<0,01), patologia neonatală în total (r=0,31, p<0,01) și gradul de eliminare a MBT în momentul nașterii; o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă, între hemoragia/ischemia periferică și gradul de eliminare a MBT la naștere (r=0,25, p<0,05), între patologia neonatală în total și severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență (r=0,19, p<0,05).

Anomalii congenitale de dezvoltare au fost constatate mai frecvent în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii (4,9±1,2%, p<0,05). Din toate cazurile de anomalii congenitale constatate, doar într-un singur caz s-a dezvoltat fetopatie medicamentoasă cu malformație cardiacă la nou-născut, posibil ca urmare a administrării tratamentului antituberculos specific în trimestrul I de sarcină (chimioterapice de prima linie). Anterior s-a menționat că 24 (29,3±5,0%) de gravide au primit tratament antituberculos pe parcursul trimestrului I de sarcină. În celelalte trei cazuri, tratamentul specific a fost administrat începând cu trimestrul III de sarcină, când impactul embrioso-fetotoxic posibil al preparatelor antituberculoase este deja depășit. Sursele bibliografice raportează o incidență de 1% a anomaliilor la nou-născuții din mame tratate cu izoniazidă și o incidență de 1,2-6% a malformațiilor fetale în populații mai mari [8, 15]. Astfel, rata de malformații congenitale fetale, determinate de administrarea preparatelor antituberculoase în trimestrul I de sarcină, nu depășește rata acestui indicator din populația generală.

Un factor cu influență directă asupra indicilor perinatali este masa corporală a nou-născuților la naștere. În urma studiului realizat, s-a constatat că majoritatea copiilor născuți în toate

loturile de studiu au avut masa corporală peste 3000 g. Totodată, în lotul cu TB activă, fiecare al 7-lea copil s-a născut cu masa <2500 g, alți 5 (6,1±2,6%) copii – cu greutatea sub 2000 g, iar 6 (7,3±2,9%) copii – cu greutatea în limitele 2000-2499 g.

Sursele bibliografice de specialitate relatează că tratamentul timpuriu al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [8, 13, 18]. Astfel, pe parcursul cercetării realizate, s-a determinat, că masa mică a nou-născuților (<2500 g) descrește proporțional în funcție de forma clinică și de faza procesului TB, precum și de durata tratamentului administrat: cu cât procesul specific este mai activ și tratamentul prescris nu este respectat, cu atât incidența nașterilor cu feți mai mici de 2500 g este mai frecventă, suferința fetală este mai pronunțată și riscul de dezvoltare a RCIUF – mai înalt. A fost constatată o asociere inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă, între masa corpului nou-născutului și gradul de eliminare a MBT la naștere ( $\rho=-0,36$ ,  $p<0,01$ ). Totodată, nu a fost constatată o corelație semnificativă între masa nou-născutului și severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență ( $\rho=-0,14$ ,  $p>0,05$ ). Analiza de corelație între RCIUF și gradul de eliminare a MBT în momentul nașterii a relevat o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă ( $r=0,29$ ,  $p<0,01$ ).

Circa 1/3 din copiii născuți în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii (30,9±5,1%) au prezentat pierderi patologice postnatale timpurii în greutate, fapt ce confirmă datele literaturii de specialitate [10, 29].

O importanță practică deosebită a avut-o evaluarea ratei de vaccinare cu BCG în loturile de studiu. Astfel, s-a constatat că rata de vaccinare cu BCG la a 2-a zi de viață în lotul gravidelor cu TB activă respiratorie – 69 (85,2±3,9%) cazuri – a fost mult mai scăzută, comparativ cu cele fără TB – 116 (97,5±1,4%) cazuri ( $p<0,01$ ). Vaccinarea nu s-a efectuat în 14,8±3,9% cazuri în lotul de bază, drept contraindicații fiind pneumopatia infecțioasă intrauterină, infecția intrauterină, icterul grav neonatal. Este important de menționat faptul că, la realizarea vaccinării cu BCG, la copiii născuți de la mame cu TB activă nu s-a ținut cont de statutul bacilifer al mamei, despre necesitatea considerării căruia relatează datele literaturii de specialitate și protocoalele internaționale [10, 27].

În baza rezultatelor studiului efectuat au fost elaborate trei algoritme importante în conduita gravidelor cu TB activă: 1) Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide; 2) Algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă; 3) Algoritmul profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă (Anexele 1, 2, 3).

#### **4. EVOLUȚIA ȘI MANAGEMENTUL SARCINII ȘI AL NAȘTERII LA GRAVIDELE CU TUBERCULOZĂ ACTIVĂ A ORGANELOR RESPIRATORII (STUDIUL PROSPECTIV)**

##### **4.1. Evoluția sarcinii și a nașterii la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii**

Analiza particularităților clinico-evolutive ale sarcinilor și nașterilor la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, efectuată în cadrul studiului prospectiv, denotă că aspectele ce țin de anamneza obstetricală și somatică, de evoluția sarcinii și a nașterii, de complicațiile gestaționale, rezultatele perinatale și caracteristica procesului tuberculos sunt similare celor determinate în cadrul studiului retrospectiv.

##### **4.2. Evaluarea posibilităților fetale de adaptare în sarcină cu tuberculoză activă a organelor respiratorii**

În cadrul studiului prezent, cu scopul evaluării complexe a sistemului fetoplacentar, au fost utilizate trei metode de cercetare care se completează reciproc: USG, CTG și Dopplerometria.

Posibilitățile fetale de adaptare au fost studiate în baza scorului de evaluare a parametrilor cardiocogramei (NICE 2010). Rezultatele cercetării denotă că un traseu cardiocografic suspect era înregistrat statistic semnificativ mai frecvent la gravidele din lotul cu TB activă, comparativ cu cele fără TB ( $23,6\pm 5,6\%$  versus  $6,9\pm 3,3\%$ ;  $p<0,05$ ), iar traseul cardiocografic patologic a fost constatat doar la gravidele cu TB ( $1,8\pm 0,8\%$ ). Sumar, în lotul de cercetare au fost descrise  $1,8\pm 0,8\%$  CTG patologice,  $23,6\pm 5,6\%$  CTG suspecte și  $74,5\pm 5,7\%$  CTG normale.

În cadrul examenului USG, în lotul de bază au fost depistate  $22,3\%$  cazuri de fetometrie patologică, cu semne de deviere a creșterii intrauterine a fătului, în baza micșorării dimensiunilor BPD, CC, CA și FL ( $p<0,05$ ).

Pe parcursul studiului desfășurat, conform datelor USG, modificări patologice ale placentei au prezentat mai ales pacientele cu TB ( $26,5\pm 5,8\%$ ), comparativ cu cele fără TB ( $1,7\pm 0,7\%$ ,  $p<0,05$ ): maturizare prematură a placentei ( $1,8\pm 0,8\%$ ), grosime anormală a placentei ( $7,0\pm 3,4\%$ ), îngroșarea placentei ( $5,3\pm 1,8\%$ ), placentă neomogenă cu calcinate ( $12,3\pm 4,3\%$ ), ( $p<0,05$ ).

Conform rezultatelor cercetării efectuate, patologia lichidului amniotic la examenul USG s-a atestat frecvent în lotul gravidelor cu TB ( $22,8\pm 5,5\%$ ,  $p<0,001$ ), în special prin incidența sporită a oligoamniosului ( $8,8\pm 3,7\%$ ,  $p<0,05$ ) și a lichidului amniotic cu particule flotante ( $7,0\pm 3,4\%$ ,  $p<0,05$ ).

Indicatorii ecografiei Doppler au fost similari în ambele loturi de studiu, astfel, nicio gravidă din aceste loturi nu a prezentat insuficiență circulatorie acută.

Așadar, rezultatele studiului realizat corespund datelor cercetărilor anterioare de specialitate: la pacientele cu TB activă a organelor respiratorii, la examenul USG mai frecvent se constată fetometria patologică, maturizarea prematură a placentei, grosimea anormală a placentei cu tendință spre îngroșare, calcinoza placentei și oligoamniosul. Aceste modificări urmează a fi interpretate tangențial ca semne de insuficiență placentară cronică, în condițiile stării de hipoxie cronică în organism, la pacientele cu TB activă [16, 18].

#### **4.3. Evaluarea funcției respiratorii externe la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii**

În practica obstetricală, în afară de stabilirea diagnosticului clinic, este important de a determina caracterul și gradul de afectare a funcției respiratorii sub influența TB active și a sarcinii.

Pe parcursul trimestrului II de sarcină, au prevalat dereglările respiratorii de tip mixt ( $45,0\pm 6,5\%$ ) și de tip restrictiv ( $55,0\pm 6,5\%$ ); totodată, s-a înregistrat sporirea dereglărilor obstructive ( $15,0\pm 4,7\%$ ), comparativ cu rezultatele gravidelor cu TB pe parcursul I trimestru de sarcină ( $13,8\pm 4,5\%$  versus  $34,4\pm 6,2\%$ ). Aceste modificări patologice denotă pierderea elasticității normale a țesutului pulmonar și reducerea capacității de extindere, ce micșorează capacitatea de rezervă a aparatului respirator matern.

Astfel, dereglări respiratorii de tip restrictiv de gradul II au fost diagnosticate la  $28,6\pm 5,9\%$  gravide, iar de gradul III – la  $10,2\pm 4,0\%$  gravide cu TB, comparativ cu lotul-martor, în care au fost determinate doar patru cazuri de dereglări respiratorii de tip restrictiv de gradul I și patru cazuri de dereglări respiratorii de tip restrictiv de gradul II. Dereglări respiratorii de tip mixt de gradul II au fost diagnosticate la  $20,4\pm 5,3\%$  gravide, iar de gradul III – la  $10,2\pm 4,0\%$  gravide cu TB. Totodată, dereglări respiratorii de tip obstructiv de gradul II au fost atestate la  $6,1\pm 3,1\%$  gravide cu TB și doar la  $1,8\pm 0,8\%$  fără TB ( $p>0,05$ ) (figura 1).



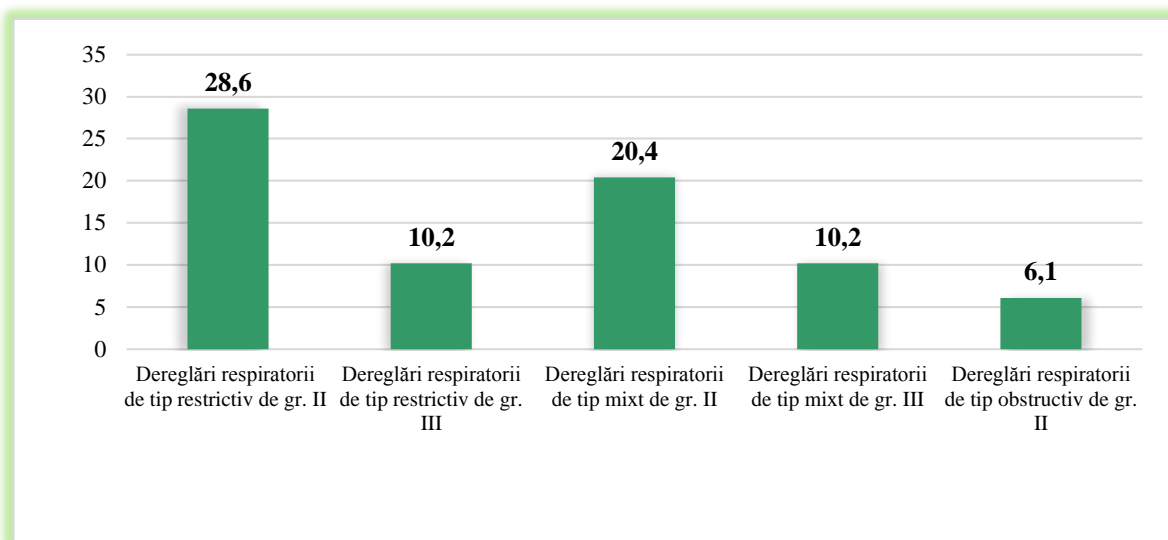


Fig. 1. Deregări respiratorii înregistrate la gravidele cu TB în timpul sarcinii (%)

În urma cercetării efectuate s-a observat că, pe parcursul trimestrului II de sarcină, are loc o înrăutățire semnificativă a parametrilor de bază ai funcției respiratorii la femeile cu TB activă, comparativ cu cele fără TB. S-a determinat că VEMS a constituit doar  $73,1 \pm 5,0\%$  la gravidele cu TB, comparativ cu  $101,15 \pm 2,1\%$  la gravidele fără TB. Diferențe semnificative statistic s-au obținut la compararea valorilor CVF, PEF, FEF25, FEF50 și FEF75 ( $p < 0,05$ ).

Astfel, evaluarea funcției respiratorii externe la pacientele lotului de studiu a scos în evidență o rată înaltă de dereglări respiratorii de tip restrictiv și de tip mixt pe parcursul întregului proces de gestație, cu amplificarea acestora odată cu creșterea termenului de gestație. Modificările survenite dereglează mecanismul de oxigenare a sângelui la nivel pulmonar, agravând și mai mult starea de hipoxie cronică în organismul matern și determinând multiple complicații materno-fetale, menționate mai sus.

#### 4.4. Evaluarea clinică și paraclinică a toleranței tratamentului chimioterapic administrat gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii

Tratamentul chimioterapic aplicat gravidelor lotului de studiu cu TB activă a organelor respiratorii este similar celui administrat în cadrul studiului retrospectiv, deoarece a fost realizat în conformitate cu Ghidul de tratament al TB recomandat de OMS [7, 24] și Protocoalele clinice naționale [7, 12, 25].

Evaluarea toleranței la chimiopreparate a constatat că peste 1/5 dintre pacientele lotului de studiu – 26 ( $22,8 \pm 5,5\%$ ) cazuri – prezentau diverse reacții adverse, în special reacții adverse slabe – 10 ( $8,8 \pm 3,7\%$ ), reacții adverse exprimate – 10 ( $8,8 \pm 3,7\%$ ), reacții adverse de tip alergic – 6 ( $5,3 \pm 1,8\%$ ), reacții adverse de tip toxic (hepatite toxice) – 20 ( $17,5 \pm 5,0\%$ ), reacții adverse mixte – 4 ( $3,5 \pm 0,9\%$ ) cazuri, deși toate pacientele incluse în studiu au primit preparate hepatoprotectoare. Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate [8, 10, 16].

După cum raportează sursele bibliografice în domeniu, intoxicația endogenă ce survine în procesul tuberculos activ, fiind determinată de majorarea proceselor catabolice în distrucția țesuturilor, se manifestă prin creșterea numărului de neutrofile nesegmentate, eozinopenie, limfopenie și monocitoză [10, 12]. Studiul efectuat a constatat aceleași modificări patologice. Astfel, valorile medii ale limfocitelor erau mai mici la gravidele din LB2, comparativ cu cele din LM2 ( $18,49 \pm 0,7\%$  versus  $22,91 \pm 0,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Valorile medii ale neutrofilelor ( $5,72 \pm 0,4\%$  vs  $4,17 \pm 0,2\%$ ,  $p < 0,01$ ) și ale monocitelor ( $9,70 \pm 0,6\%$  vs  $5,86 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) erau statistic

semnificativ mai mari în LB2 decât în LM2. S-a determinat că gravidele cu TB au prezentat o valoare medie a VSH mărită dublu față de gravidele fără TB ( $42,07 \pm 1,8$  mm/oră vs  $23,16 \pm 0,7$  mm/oră,  $p < 0,001$ ).

Dat fiind faptul că  $81,0 \pm 5,2\%$  din sarcinile cu TB s-au complicat cu anemie prin carență de fier de diferit grad, analiza generală a sângelui la acest lot de paciente, comparativ cu gravidele din lotul-martor, a relevat valori medii statistic semnificativ mai mici ale hemoglobinei ( $106,37 \pm 1,8$  g/l vs  $119,48 \pm 1,4$  g/l,  $p < 0,001$ ), eritrocitelor ( $3,45 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$  vs  $3,74 \pm 0,04 \times 10^{12}/l$ ,  $p < 0,05$ ), indicelui de culoare ( $0,87 \pm 0,006$  vs  $0,95 \pm 0,003$ ,  $p < 0,05$ ) și ale hematocritului ( $32,42 \pm 0,4\%$  vs  $35,48 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,05$ ).

În practica clinică, are o mare importanță cercetarea fracțiilor proteice serice, deoarece pentru infecția cu TB activă este specifică disproteinemia prin sporirea fracțiilor  $\alpha$ - și  $\gamma$ -globulinelor și micșorarea nivelului de albumine [10, 12]. În cercetarea efectuată, în cadrul examenului primar s-a constatat prezența disproteinemiei la gravidele cu TB activă, cu micșorarea valorilor medii ale proteinei generale ( $59,88 \pm 0,6$  g/l vs  $67,73 \pm 0,4$  g/l,  $p < 0,01$ ) și ale albuminelor ( $32,82 \pm 0,3$  g/l vs  $35,21 \pm 0,2$  g/l,  $p < 0,05$ ), comparativ cu gravidele fără TB.

Estimarea în dinamică, pe fonul terapiei antituberculoase, a parametrilor analizei generale a sângelui a relevat o creștere statistică a valorilor medii ale eritrocitelor ( $3,45 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$  versus  $3,58 \pm 0,05 \times 10^{12}/l$ ,  $p < 0,05$ ) și ale limfocitelor ( $18,49 \pm 0,7\%$  vs  $23,41 \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), o tendință de creștere a valorilor medii ale hemoglobinei ( $106,37 \pm 1,8$  g/l vs  $108,82 \pm 1,3$  g/l,  $p > 0,05$ ), indicelui de culoare ( $0,87 \pm 0,006$  vs  $0,88 \pm 0,006$ ,  $p > 0,05$ ) și hematocritului ( $32,42 \pm 0,4\%$  vs  $32,77 \pm 0,4\%$ ,  $p > 0,05$ ), o reducere statistic semnificativă a valorilor medii ale monocitelor ( $9,70 \pm 0,6\%$  vs  $5,64 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) și VSH ( $42,07 \pm 1,8$  mm/ora vs  $34,63 \pm 1,8$  mm/ora,  $p < 0,001$ ), o tendință de reducere a valorilor medii ale leucocitelor ( $8,12 \pm 0,4 \times 10^9$  vs  $8,0 \pm 0,3 \times 10^9$ ,  $p > 0,05$ ) și ale neutrofilelor ( $5,72 \pm 0,4\%$  vs  $5,00 \pm 0,5\%$ ,  $p > 0,05$ ).

Examenul biochimic al sângelui a relevat o creștere statistic semnificativă a valorilor medii ale ALAT (de la  $21,47 \pm 1,3$  u/l la  $44,89 \pm 4,3$  u/l,  $p < 0,001$ ), ASAT (de la  $20,95 \pm 1,2$  u/l la  $44,93 \pm 4,9$  u/l,  $p < 0,001$ ), bilirubinei generale (de la  $8,47 \pm 0,5$   $\mu$ mol/l la  $12,51 \pm 0,8$   $\mu$ mol/l,  $p < 0,001$ ), fosfatazei alcaline (de la  $109,49 \pm 3,5$  u/l la  $134,53 \pm 2,9$  u/l,  $p < 0,001$ ), probei cu timol (de la  $1,87 \pm 0,2$  unități la  $3,11 \pm 0,2$  unități,  $p < 0,01$ ), proteinei generale (de la  $59,88 \pm 0,6$  g/l la  $64,13 \pm 0,7$  g/l,  $p < 0,01$ ), albuminelor (de la  $32,82 \pm 0,3$  g/l la  $34,94 \pm 0,4$  g/l,  $p < 0,05$ ) și globulinelor (de la  $27,06 \pm 0,5$  g/l la  $29,07 \pm 0,6$  g/l,  $p < 0,05$ ).

Așadar, în urma studiului realizat, s-a determinat că tratamentul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii a contribuit la ameliorarea semnificativă a parametrilor analizei generale a sângelui și a parametrilor metabolismului, ceea ce înseamnă reducerea stării de hipoxemie, însă tratamentul aplicat a acționat negativ asupra funcției hepatice prin sporirea valorilor probelor hepatice prelevate în dinamică.

#### **4.5. Aspectele morfofuncționale ale complexului fetoplacentar la gestantele cu forma activă a procesului tuberculos al organelor respiratorii**

Prezența TB active la gravidă poate fi apreciată ca un factor de risc în dezvoltarea hipoxiei intrauterine la făt și a encefalopatiei de geneză hipoxică la nou-născut. Acest fapt, probabil, este determinat de dereglarea morfologiei și a funcției complexelor placentare, în special la nivelul vilozităților coriale, pe fundalul tuberculozei [30].

La realizarea studiului morfologic al placentelor, la pacientele cu TB activă s-au constatat statistic semnificativ mai frecvent modificări compensator-adaptive ( $30,4 \pm 6,8\%$ ), exprimate prin angiomatoza vilozităților terminale ale corionului, insuficiența proliferării sincițiotrofoblastului,

hipertrofia și hiperplazia vilozităților terminale (figurile 2, 3).

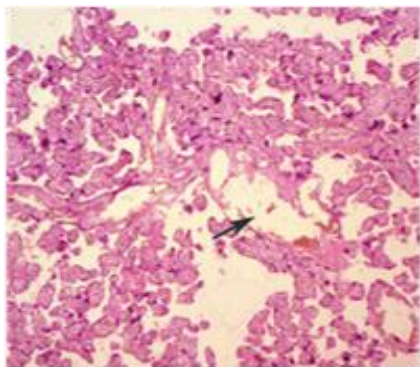


Fig. 2. Aspectul corionului vilar în zona centrală, cu prezența microanevrismelor și a corioangiomatozei. *Colorație H&E*

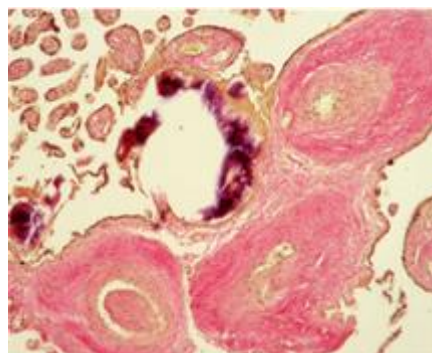


Fig. 3. Aspect microscopic al unei vilozități tronculare cu stenoză hipertrofică a vaselor și prezența trombilor hialinizați și calcificați. *Colorație VG*

În toate complexele placentare din lotul de bază, s-au determinat schimbări inflamatorii nespecifice sub formă de deciduite, viluzite, vasculite etc., în special sub formă de deciduită bazală în  $50,0 \pm 7,4\%$ , viluzită acută în  $34,8 \pm 7,0\%$  și intervaluzită acută în  $26,1 \pm 6,5\%$  cazuri.

În cadrul studiului histologic al placentelor lotului LB2, nu s-a confirmat niciun caz de prezență a granuloamelor tuberculoase specifice sau a focarelor de necroză cazeoasă. Acest fapt poate fi explicat prin faptul că, în cadrul studiului, n-au fost determinate cazuri de TB congenitală, în care sunt depistate frecvent astfel de modificări patologice placentare.

Procese distructiv-sclerotice (hialinoză, scleroză și calcinoza stromei vilozităților terminale cu îngroșarea pereților, îngustarea lumenului arterelor și deplasarea lor spre periferie) s-au identificat în  $12 (26,1 \pm 6,5\%)$  cazuri (figura 4).

Procese hipoplastice, caracterizate prin lipsa diferențierii vilozităților terminale ale corionului, formarea membranelor sincițiocapilare și deformarea vilozităților, au fost determinate în  $10 (21,7 \pm 6,1\%)$  cazuri.

Modificări patologice ale placentelor, exprimate prin schimbări hemodinamice (infarcte, ischemie, tromboze), atât solitare, cât și în asocieră, au fost determinate mult mai frecvent la pacientele din lotul de bază –  $12 (26,1 \pm 6,5\%)$  cazuri, comparativ cu lotul de control –  $6 (18,8 \pm 6,9\%)$  cazuri (figura 5).

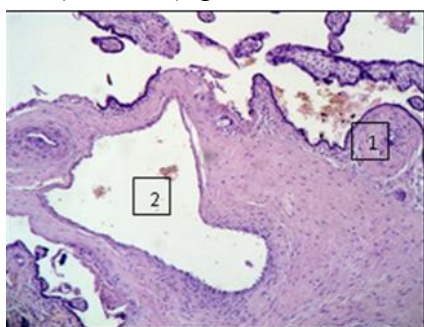


Fig. 4. Ansamblu microscopic al repleției vasculare a vilozității: 1) arterele cu modificări hipertrofico-stenozante; 2) vena ectaziată cu displazie de focar a peretelui venos. *Colorație H&E*

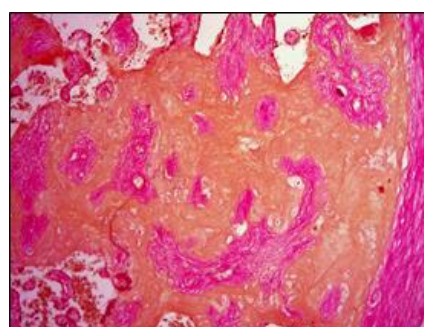


Fig. 5. Aspectul microscopic de ansamblu al unui pseudoinfarct: vilozități coriale sclerofibroante, cu reducerea rețelei circulatorii vasculare, mase fibrinoide. *Colorație VG*

Ca rezultat al studiului morfopatologic realizat, au fost determinate semne indirecte de infectare intrauterină, manifestate prin: suprafață fetală cu repleție vasculară moderat accentuată, neuniform moderat stazată; cotiledoane mari și medii repartizate neuniform, cu microcalcinate

disperse și microcoagulopatii, în secțiune parenchimul fiind congestionat neuniform.

Astfel, modificările morfologice semnificative depistate în placentele pacientelor cu formă activă a tuberculozei organelor respiratorii și caracterizate prin micșorarea statistic semnificativă a greutateii medii ( $p < 0,001$ ), a grosimii și a structurii funcționale a placentei, sunt însoțite de reducerea greutateii medii a nou-născuților la naștere, comparativ cu nou-născuții din lotul de control.

Semne de insuficiența cronică placentară în varianta imaturității histologice a placentei, manifestate prin lipsa diferențierii vilozităților terminale ale corionului, formarea membranelor sincițiocapilare și deformarea vilozităților, au fost depistate la aproximativ jumătate din pacientele cu TB activă.

Totodată, insuficiența cronică placentară în varianta dezvoltării afectării hipoxice a placentei sub formă de infarcte ischemice adevărate, microtrombopatie, focare de distrofie și necroză a vilozităților coriale, de asemenea s-a identificat mult mai frecvent (1/3 cazuri) la pacientele din LB2, comparativ cu cele din LM2.

Menționăm că durata infectării cu TB, forma procesului tuberculos, precum și durata de tratament specific administrat până în momentul nașterii au avut un impact semnificativ asupra complexelor placentare [30]. Astfel, la pacientele cu TB activă din lotul de studiu, cu cât era mai mică durata de tratament administrat, cu atât era mai mare zona de infarct, ocupând cotiledoane întregi ( $r=0,63$ ).

După cum se cunoaște, vilozitățile coriale sunt elemente esențiale în asigurarea nutriției fătului, structura lor normală fiziologic determină dezvoltarea intrauterină armonioasă a fătului. Totodată, modificările patologice, survenite pe fondul procesului tuberculos (lipsa diferențierii vilozităților terminale ale corionului, angiomatoza, insuficiența proliferării sincițiotrofoblastului, hipertrofia și hiperplazia vilozităților terminale etc.) condiționează dezvoltarea insuficientă a fătului (feți cu greutate mică, RCIUF).

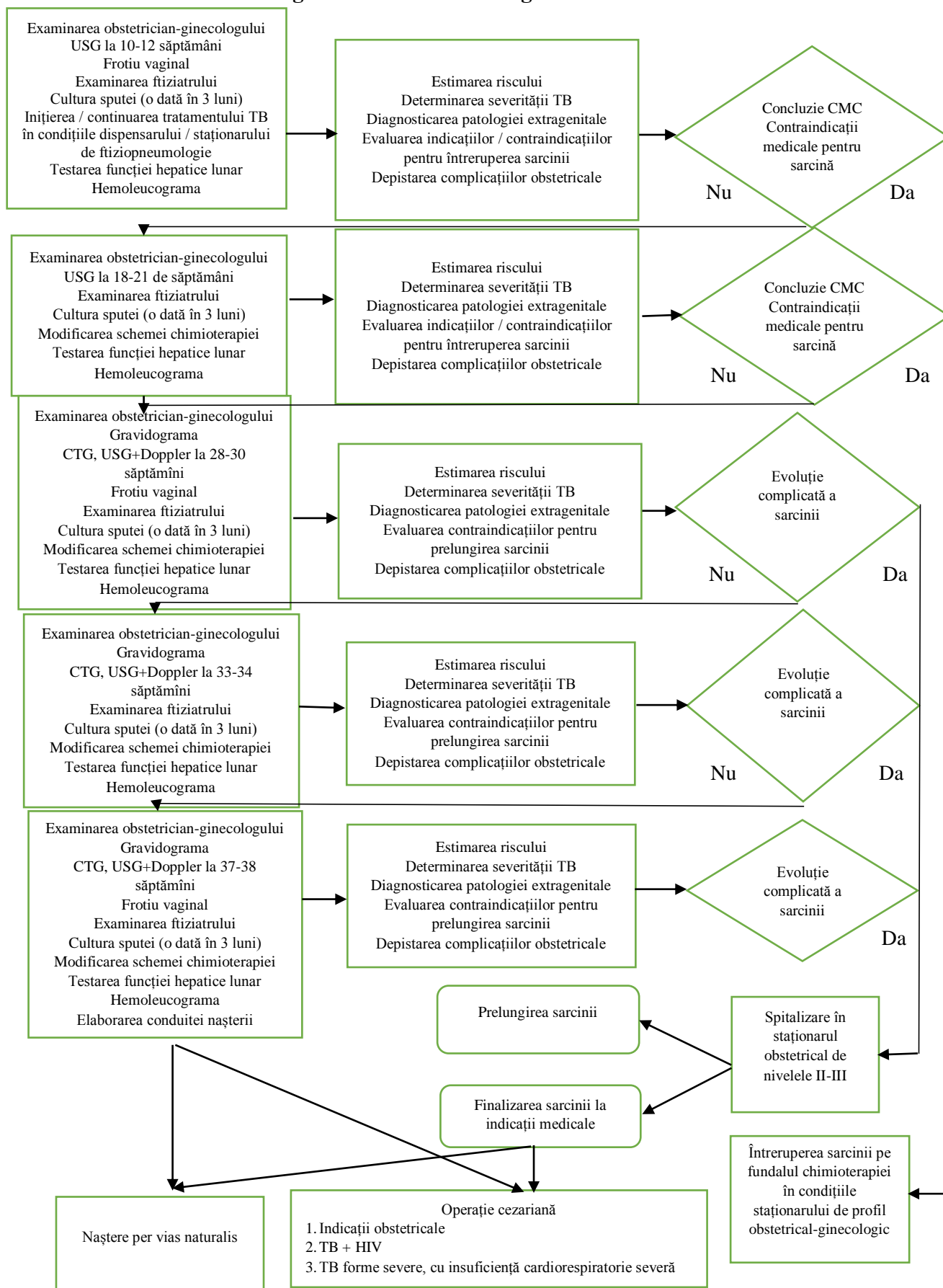
Așadar, rezultatele studiului complex, realizat pe un amplu material clinic, cu utilizarea metodelor contemporane de diagnostic, demonstrează că tuberculoză activă în sarcină are un impact semnificativ asupra gestației, cu efecte secundare negative asupra stării mamei și a fătului. Cercetările noastre evidențiază noi particularități evolutive ale sarcinii pe fundal de TB a organelor respiratorii, fapt ce facilitează înțelegerea mecanismelor fiziologice, precum și a celor patologice, care se desfășoară în organismul gravidei cu sau fără TB – element de mare importanță în abordarea corectă a tacticii de conduită a gravidelor cu TB activă și a nou-născuților acestora.

Valoarea practică a studiului rezidă în elaborarea algoritmului complex de diagnostic și de conduită a gravidelor cu TB a organelor respiratorii, adaptat la caracterul tulburărilor funcționale și metabolice la mamă și la făt, precum și a algoritmului profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă – instrument ce completează cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi referitor la conduita acestor gestante, atât în sectorul practic, cât și în instituțiile medicale de nivelele II și III de asistență medicală perinatală.

## Anexa 1. Algoritm de diagnostic al tuberculozei la gravide

FACTORI FAVORIZANȚI	CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI INVESTIGAȚII
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Paciente cu TB suportată recent (&lt; 1 an de la finalizarea curei de tratament);</li><li>▪ Paciente cu intervenții chirurgicale recente din motivul TB (&lt; 1 an);</li><li>▪ Vârsta gravidei 17-25 de ani;</li><li>▪ Contact cu persoane bolnave de TB;</li><li>▪ Gravide cu diabet zaharat, maladii cronice ale aparatului respirator, excretor; boala ulceroasă, ciroză hepatică/hepatită cronică, infecția HIV;</li><li>▪ Persoane cu deprinderi dăunătoare (tabagism, consum de droguri, consum de alcool);</li><li>▪ Persoane care aparțin categoriilor sociale defavorizate (fără locuință, șomeri etc.);</li><li>▪ Imigranți dintr-o zonă cu incidență înaltă a TB;</li><li>▪ Sarcini și nașteri în ultimii 3 ani, multiparitatea.</li></ul>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Examen obiectiv;</li><li>2. Hemoleucogramă;</li><li>3. Analiza generală de urină;</li><li>4. Testarea intradermică cu tuberculină Mantoux i/c cu 2U PPD (IDR);</li><li>5. În cazul suspectării TB pulmonare: examenul sputei la BAAR (microscopie; metoda culturală);</li><li>6. În cazul suspectării TB extrapulmonare: examenul lichidelor biologice (urină, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian etc.) la BAAR (microscopie; metoda culturală);</li><li>7. Metode molecular-biologice PCR (ADN Mycobacterium);</li><li>8. Metode radiologice ale cutiei toracice (radiologie, fluorografie);</li><li>9. Examenul biochimic al sângelui și coagulograma;</li></ol>
INDICATORI CLINICI	INVESTIGAȚII CLINICE SUPLIMENTARE
<ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Sindromul intoxicației generale</b><ul style="list-style-type: none"><li>• transpirații nocturne;</li><li>• subfebrilitate trenantă;</li><li>• surmenaj;</li><li>• slăbiciune generală;</li><li>• scăderea poftei de mâncare;</li><li>• pierderea masei corporale;</li></ul></li><li><b>2. Sindromul bronhopulmonar</b><ul style="list-style-type: none"><li>• tuse persistentă 3 săptămâni cu/fără expectorații;</li><li>• hemoptizie;</li><li>• dureri în cutia toracică;</li><li>• dispnee progresivă;</li><li>• alte simptome depind de organul afectat;</li></ul><p>În cazul suspectării TB extrapulmonare, pacienta necesită consultul medicului specialist respectiv.</p></li></ol>	<p><b>În TB pulmonară:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fibrobronhoscopie diagnostică;</li><li>2. Morfologice (citologie, biopsie, puncție);</li><li>3. Tomografie computerizată a organelor cutiei toracice;</li><li>4. USG organelor cutiei toracice;</li><li>5. Spirografie.</li></ol> <p><b>În TB extrapulmonară:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. USG organelor abdominale, rinichilor;</li><li>2. Tomografie computerizată a organelor interne, articulațiilor, coloanei vertebrale;</li></ol> <p>RPL (depistarea antigenilor MT în diverse lichide biologice: lichidul cefalorahidian, urină, lichidul sinovial etc.).</p>
DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL	
<ol style="list-style-type: none"><li><b>I. În cazul suspectării TB pulmonare – cu:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• cancerul pulmonar;</li><li>• maladiile pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrenă pulmonară);</li><li>• boala bronșiectatică;</li><li>• pneumonia;</li><li>• pleurezia nespecifică.</li></ul></li><li><b>II. În cazul suspectării TB extrapulmonare – cu:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• maladiile nespecifice ale sistemului locomotor;</li><li>• maladiile nespecifice ale tractului digestiv;</li><li>• maladiile nespecifice ale sistemului genitourinar;</li><li>• maladiile nespecifice ale țesutului cutanat;</li><li>• maladiile nespecifice ale ochilor.</li></ul></li></ol>	

## Anexa 2. Algoritm de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă



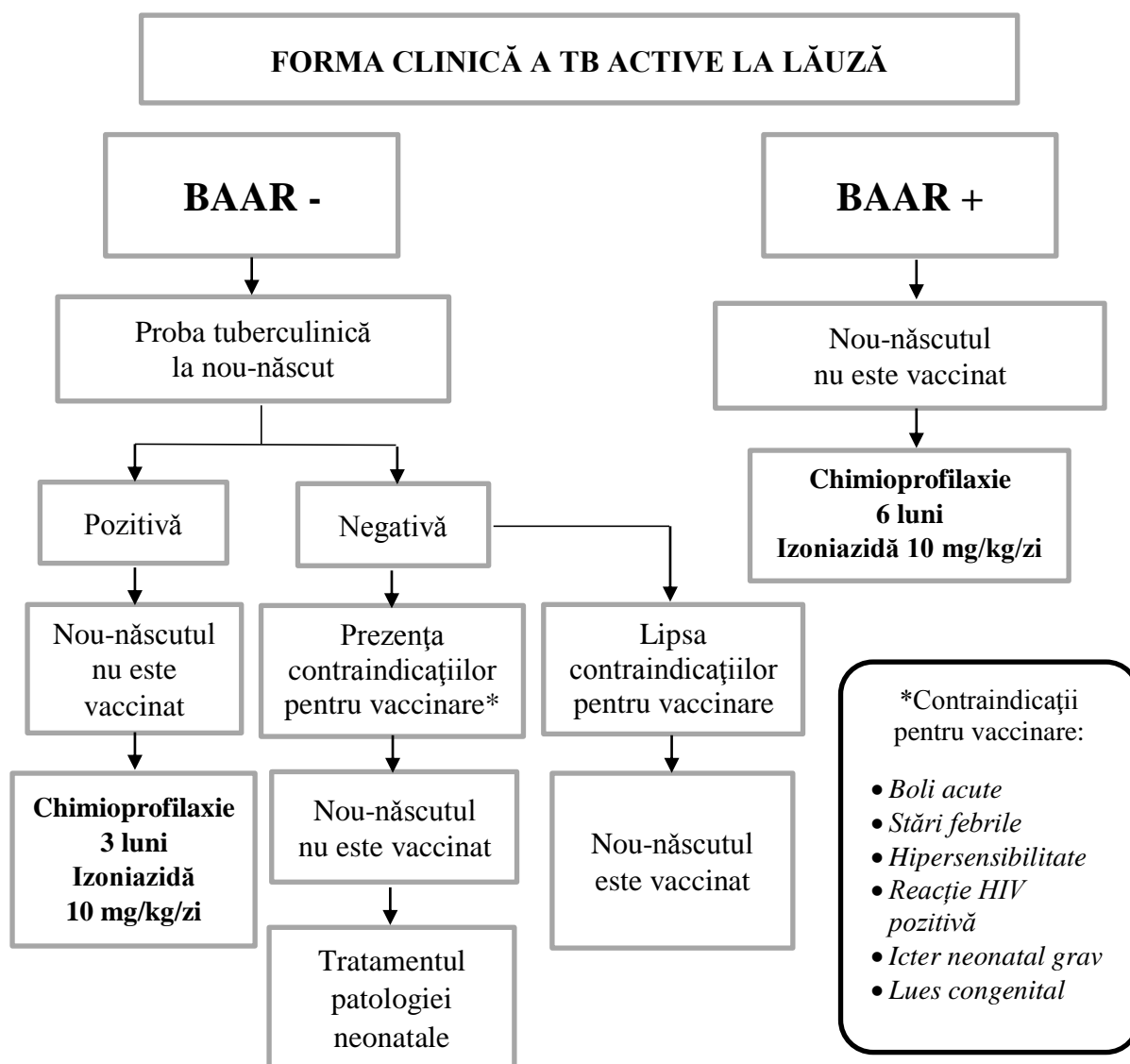
### Pașii obligatorii în conduita gravidelor cu tuberculoză:

1. Estimarea riscului;
2. Determinarea severității TB;
3. Determinarea obligatorie a criteriilor de spitalizare și aprecierea nivelului acordării asistenței medicale;
4. Diagnosticul maladiilor concomitente (diabet zaharat, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal etc.);
5. Evaluarea indicațiilor / contraindicațiilor pentru întreruperea sarcinii;
6. Aprecierea și monitorizarea stării intrauterine a fătului;
7. Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

### Anexa 3. Algoritmul profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă

#### PROFILAXIA SPECIFICĂ PRIN VACCINARE

Vaccin BCG – suspensie de bacili tuberculoizi de tip bovin, atenuați prin treceri succesive pe medii de cultură speciale. La introducerea vaccinului se obține o imunitate artificială activă nesterilă (se menține atât timp cât bacilii se află în organism). Durata imunității este de 5-7 ani.



## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### Concluzii generale

1. Rezultatele cercetării efectuate demonstrează că factorii favorizanți în dezvoltarea TB active la gravide sunt: neîncadrarea femeilor în câmpul muncii – casnice și șomere (72,0±5,0%), vârsta reproductivă activă – 17-29 de ani (70,7±5,0%), anamneza extragenitală agravată (64,6±5,3%), contactul identificat cu bolnavul de TB (50,0±5,5%), statutul matrimonial nerealizat (41,5±5,4%), intervalul mai mic de trei ani între sarcini (39,0±5,4%), prezența deprinderilor dăunătoare (26,3±7,2%), TB în anamneză (25,6±4,8%), constituția hipostenică cu greutate corporală redusă – ≤50 kg (25,3±4,8%), calitatea de imigranți (12,2±3,6%) [2].
2. Studiarea particularităților de evoluție a sarcinii și a nașterii a pus în evidență o rată înaltă de complicații ale gestației la gravidele cu TB activă, comparativ cu lotul-martor (91,4±3,7%; p<0,001), care au dezvoltat anemie feriprivă de diferit grad, patologia sistemului fetoplacentar, iminență de naștere prematură, RCIUF, precum și ale travaliului (84,3±4,8%; p<0,01): RPPA, naștere rapidă și fulminantă, traumatism obstetrical matern, distocii dinamice uterine. Acest fapt confirmă relația patogenetică a complicațiilor obstetricale cu intoxicația TB, iar intensitatea acestora depinde de gradul de activitate și de forma clinică a procesului tuberculos [1].
3. Cercetarea efectuată a estimat că 2/3 din numărul total al gravidelor cu TB activă au fost luate în evidența cabinetelor de fiziopneumologie cu forma pulmonară infiltrativă de TB (63,4±5,3%). Circa 1/3 din paciente au fost diagnosticate cu alte forme clinice ale TB respiratorii, precum: pleurezie tuberculoasă (23,2±4,7%), TB pulmonară diseminată – miliară (7,3±2,9%), TB pulmonară fibrocavitară (6,1±2,6%), TB pulmonară nodulară (4,9±1,2%) [4].
4. Evaluarea funcției respiratorii externe la pacientele cu TB activă a identificat o rată înaltă de dereglări respiratorii de tip restrictiv (38,8±6,4%) și de tip mixt (30,6±6,0%) pe parcursul întregului proces de gestație, cu amplificarea acestora odată cu creșterea termenului de gestație. Modificările survenite dereglează mecanismul de oxigenare a sângelui la nivel pulmonar, agravând și mai mult starea de hipoxie cronică în organismul matern și determinând multiple complicații materno-fetale [5].
5. Chimioterapia etiotropă administrată gravidelor cu TB reduce intensitatea răspunsului imun și contribuie la ameliorarea semnificativă a parametrilor biochimici și metabolici, dar păstrează semnele de intoxicație endogenă și influențează negativ funcția hepatică [1].
6. Modificările histopatologice placentare, survenite pe fondul procesului tuberculos (lipsa diferențierii vilozităților terminale ale corionului, angiomatoza, insuficiența proliferării sincițiotrofoblastului, hipertrofia și hiperplazia vilozităților terminale etc.), condiționează apariția insuficienței fetoplacentare cronice, care se manifestă prin nașterea copiilor cu masă mică la naștere și RCIUF [3].
7. Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în elucidarea particularităților evoluției sarcinii și nașterii la gestantele cu diverse forme clinice ale procesului tuberculos respirator prin aprecierea stării funcției respiratorii și a sistemului fetoplacentar, în condițiile monitorizării dispensarizate.



## Recomandări practice

1. Se recomandă de a evalua gravidele cu suspectare de tuberculoză a organelor respiratorii, în condițiile asistenței medicale primare, în conformitate cu *Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide* (Anexa 1), care are la bază identificarea factorilor predispozanți și realizarea testului Mantoux (metoda de elecție), iar ulterior – examenele radiografic și al sputei (microscopic și al culturii).
2. Gestantele cu forma activă a TB organelor respiratorii (caz nou, recidivă, acutizare) trebuie incluse în grupul cu risc înalt de complicații perinatale, ținând cont de evoluția complicată a sarcinii, nașterii și a perioadei post-partum, în scopul diagnosticului timpuriu și corecției oportune a complicațiilor survenite. Se recomandă de realizat conduita acestor paciente conform *Algoritmului de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă* (Anexa 2), care se efectuează în comun cu medicul-obstetrician și medicul-ftiziatru.
3. Inițierea tratamentului specific administrat gravidelor cu forma activă a TB organelor respiratorii trebuie efectuată cât mai devreme posibil, indiferent de termenul de gestație, după consilierea necesară a pacientei. Schema de tratament va fi elaborată și modificată în funcție de forma și faza clinică a maladiei, de intensitatea procesului specific, cu includerea preparatelor ce asigură protecția hepatică și cu monitorizarea sistematică a funcției hepatice.
4. Copiii născuți de la mame cu TB activă a organelor respiratorii vor fi vaccinați cu vaccinul BCG sau vor urma tratamentul chimioprofilactic conform *Algoritmului profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă*, propus în prezenta cercetare, în funcție de forma procesului tuberculos la mamă și de rezultatele probei tuberculinice la nou-născut (Anexa 3).

## BIBLIOGRAFIE

1. Cazacu, Z. Estimarea stării funcționale hepatice la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii la aplicarea chimioterapiei. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău: CEP “Medicina”, 2016, p. 76. ISBN 978-9975-82-029-5.
2. Cazacu, Z. Factorii de risc în dezvoltarea tuberculozei la gravide. In: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*. Vol. 5. *Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Ediția a XIII-a. Chișinău, 2012, pp. 207-210. ISSN: 1857-1719.305.
3. Cazacu, Z. Evaluarea posibilităților fetale de adaptare la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii. In: *Buletin de Perinatologie*. 2018, vol. 3(79), pp. 74-78. ISSN: 1810-5289.
4. Cazacu, Z. Tuberculoza maternă – aspecte de conduită clinică. In: *Buletin de Perinatologie. Supliment. Materialele Congresului VI Național de Obstetrică și Ginecologie cu Participare Internațională*. Chișinău, 2018, vol. 3(79), p. 47. ISSN: 1810-5289.
5. Cazacu, Z. Capacitatea funcțională a aparatului respirator la gravide cu tuberculoza organelor respiratorii. In: *Materialele Congresului Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. Iași, România, 2018, p. 44. ISBN: 978-973-0-27806-4.
6. Abdelwahab, M., Leisegang, R., Dooley, K. et al. Population Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Pregnant South African Women with Tuberculosis and HIV. In: *Antimicrob Agents Chemother*. 2020, vol. 64, no. 3, article e01978-19.
7. Awua-Boateng, N., Mohammed, A., Aglanu, L. et al. Is pulmonary tuberculosis in pregnant women a problem in Ghana? Observations and lessons from the national tuberculosis prevalence project. In: *Int J Mycobacteriol*. 2019, vol. 8, no. 3, pp. 267-272.
8. *Collaborative Framework for Management of Tuberculosis in Pregnant Women*. Ministry of

- Health and Family Welfare, Government of India, 2020, 45 p.
9. Dennis, E., Hao, Y., Tamambang, M. et al. Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death. In: *PLoS One*. 2018, vol. 13, no. 3, article e0194836.
  10. Fröberg, G., Jansson, L., Nyberg, K. et al. Screening and treatment of tuberculosis among pregnant women in Stockholm, Sweden, 2016-2017. In: *Eur Respir J*. 2020, vol. 55, no. 3, article 1900851.
  11. Gounder, C., Wada, N., Kensler, C. et al. Active tuberculosis case-finding among pregnant women presenting to antenatal clinics in Soweto, South Africa. In: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr*. 2011, vol. 57, no. 4, pp. 77-84.
  12. La Course, S., Cranmer, L., Bekker, A. et al. Symptom screening for active tuberculosis in pregnant women living with HIV. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, vol. 2018, no. 1, article CD012934.
  13. Macias, C., Monedero-Recuero, I. TB or not TB? Challenges in diagnosing and treating maternal and neonatal tuberculosis. In: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019, vol. 23, no. 3, pp. 280-282.
  14. Miele, K., Bamrah Morris, S. et al. Tuberculosis in Pregnancy. In: *Obstet Gynecol*. 2020, vol. 135, no. 6, pp. 1444-1453.
  15. Moro, R., Scott, N., Vernon, A. et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. In: *Ann Am Thorac Soc*. 2018, vol. 15, no. 5, pp. 570-580.
  16. Pasipamire, M., Broughton, E., Mkhontfo, M. et al. Detecting tuberculosis in pregnant and postpartum women in Eswatini. In: *Afr J Lab Med*. 2020, vol. 9, no. 1, article 837.
  17. Rabahi, M.F., Silva Júnior, J.L., Ferreira, A.C. et al. Tuberculosis treatment. In: *J Bras Pneumol*. 2017, vol. 43, no. 6, pp. 472-486.
  18. Ravimohan, S., Kornfeld, H., Weissman, D. et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. In: *Eur Respir Rev*. 2018, vol. 27, no. 147, article 170077.
  19. Raznatovska, O.M., Grekova, T.A., Fedorets, A.V. et al. Features of chemoresistant tuberculosis/HIV co-infection in pregnant women (two case reports). In: *Aktual'naâ Infektologiâ*. 2019, vol. 7, no. 4, pp. 224-229.
  20. Raznatovska, O.M., Shalmin, O.S. Features of pregnancy course in women with chemoresistant tuberculosis (a literature review). In: *Zaporozhye Med J*. 2019, vol. 21, no. 5, pp. 691-696.
  21. Repossi, A.C., Bothamley, G.H. Tuberculosis and Pregnancy: An Updated Systematic Review. In: *Pulm. Res. Respir. Med. Open. J*. 2015, vol. 2, no. 1, pp. 63-68.
  22. Shenoï, A., Kavitha, H. Perinatal Tuberculosis. In: *Pediatr Inf Dis*. 2019, vol. 1, no. 1, pp. 30-33.
  23. Sobhy, S., Babiker, Z., Zamora, J. et al. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. In: *BJOG*. 2017, vol. 124, no. 5, pp. 727-733.
  24. *Tuberculoza la adult*. Protocol clinic național. Chișinău, 2020, 152 p.
  25. WHO. *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization, 2019, 284 p.
  26. WHO. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization, 2020, 208 p.
  27. WHO. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization, 2017, 250 p.
  28. WHO. *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization, 2018, 266 p.
  29. Wolf, B., Krasselt, M., De Fallois, J. et al. Tuberculosis in Pregnancy - a Summary. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019, vol. 79, no. 4, pp. 358-365.
  30. Якимова, А.В., Черданцева, Л.А., Надеев, А.П. и др. Особенности структурной организации плаценты при туберкулезе лёгких. В: *Архив патологии*. 2009, т. 71, № 2, с. 7-9.

## Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

- **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**
  1. **Cazacu, Zoreana**, Cernețchi, Olga. Aspecte clinice ale sarcinii și nașterii la gestantele cu tuberculoza organelor respiratorii: studiu retrospectiv, tip caz-control. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău, 2019, 2(19), pp. 69-81. ISSN: 2345-1467. Categoria B.
  2. **Cazacu, Zoreana**. Evaluarea posibilităților fetale de adaptare la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2018, 3(79), pp. 74-78. ISSN: 1810-5289. Categoria B.
  3. **Cazacu, Zoreana**. Factorii de risc în dezvoltarea tuberculozei la gravide. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, vol. 5. *Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Chișinău, 2012, Ediția a XIII-a, pp. 207-210. ISSN: 1857-1719. Categoria C.
  4. **Cazacu, Zoreana**. Optimizarea conduitei sarcinii și nașterii la gravidele după rezecție pulmonară în proces tuberculos. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, vol. 5. *Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Chișinău, 2011, Ediția a XII-a, pp. 100-105. ISSN: 1857-1719. Categoria C.
  5. **Cazacu, Zoreana**. Tuberculoza organelor respiratorii: particularitățile de tratament la gravide. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*, vol. 5. *Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului*. Chișinău, 2010, Ediția a XI-a, pp. 148-155. ISSN: 1857-1719. Categoria C.
- **Articole în culegeri științifice:**
  6. **Cazacu, Zoreana**, Cernetchi, Olga. Peculiarities of early neonatal period evolution in babies born to mothers with active tuberculosis of the respiratory organs. In: *Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union*. Chisinau, 2013, 3(48), pp. 137-139. ISSN: 0041-6940.
  7. **Cazacu, Zoreana**, Cernețchi, Olga. Particularitățile evoluției sarcinii și rezultate perinatale la femeile cu tuberculoza activă a organelor respiratorii. În: *Materialele Congresului al V-lea de Obstetrică și Ginecologie cu Participare Internațională "Actualități și controverse în obstetrică și ginecologie"*. Chișinău, 2010, pp. 45-48.
- **Teze în culegeri științifice:**
  8. **Cazacu, Zoreana**. Capacitatea funcțională a aparatului respirator la gravide cu tuberculoza organelor respiratorii. În: *Materialele Congresului Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. Iași, România, 2018, volum de rezumate, p. 44. ISBN 978-973-0-27806-4.
  9. **Cazacu, Zoreana**. Patologia feto-placentară și tuberculoza maternă. În: *Materialele Congresului Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. Iași, România, 2018, volum de rezumate, pp. 44-45. ISBN 978-973-0-27806-4.
  10. **Cazacu, Z.** Ecographic interpretation in pregnancies with active tuberculosis. In: *Abstract Book of the XXVI European Congress of Perinatal Medicine*. St. Petersburg, Russia, 2018, abstract ID: 400. <http://www.ecpmcongress.eu>.
  11. **Cazacu, Z.** Evaluation of CTG traces in pregnancies with active tuberculosis of respiratory organs. In: *Abstract Book of the XXVI European Congress of Perinatal Medicine*. St.

Petersburg, Russia, 2018, abstract ID: 399. <http://www.ecpmcongress.eu>.

12. **Казакү, З. Я.** Исходы родов у женщин с активным туберкулезом органов дыхания. В: *Тезисы к XV Всероссийскому научному форуму “Мать и дитя”*. Москва, Россия, 2014, стр. 75-76. <http://www.mother-child.ru>
13. **Cazacu, Z., Cernetchi, O.** Active tuberculosis of the respiratory organs as a risc factor in pregnancy. In: *Abstract Book of the XI World Congress of Perinatal Medicine. J. Perinat. Med.* Moscow, 2013, 41, abstract ID: 1169 • Copyright © by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/jpm-2013-2003.
14. **Cazacu, Zoreana.** Neonatal results in babies born to mothers with active tuberculosis of the respiratory organs. In: *Abstract Book of the 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera.* Chisinau, 2018, p. 82. ISBN: 978-9975-47-174-9.
15. **Cazacu, Zoreana.** Tuberculoza maternă - aspecte de conduită clinică. În: *Buletin de Perinatologie. Supliment. Materialele al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare Internațională.* Chișinău, 2018, 3(79), p. 47. ISSN: 1810-5289.
16. **Cazacu, Zoreana.** Characteristics of placental complexes in patients with active tuberculosis. În: *Culegere de postere Congresului Consacrat Aniversării a 75-a de la fondarea USMF “Nicolae Testemițanu”*. Chisinau, 21-23 octombrie 2020, poster 364. <http://congres.usmf.md/>
17. **Cazacu, Zoreana.** Estimarea stării funcționale hepatice la gravidele cu tuberculoză activă ale organelor respiratorii la aplicarea chimioterapiei. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători.* Chișinău: CEP “Medicina”, 2016, p. 76. ISBN 978-9975-82-029-5.

• **Certificate de inovator:**

1. *Algoritmul profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză.* Nr. 5814 din 23 decembrie 2020.
2. *Algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă.* Nr. 5815 din 23 decembrie 2020.
3. *Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide.* Nr. 5816 din 23 decembrie 2020.

## ADNOTARE

**Zoreana Cazacu. Aspectele clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii.** Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2021.

**Structura tezei.** Lucrarea este expusă pe 167 pagini; constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări; indice bibliografic cu 205 de referințe; include 39 de figuri, 9 tabele, 2 formule și 9 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoza (TB) organelor respiratorii, gravide, nou-născuți, sistem fetoplacentar, sistem respirator extern, morfologia placentei, algoritm, vaccinare.

**Scopul lucrării.** Studierea particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii și în optimizarea conduitei acestora la femeile cu TB a organelor respiratorii, în condițiile monitorizării dispensarizate.

**Obiectivele cercetării.** Aprecierea particularităților evoluției sarcinii, nașterii, incidenței și structurii morbidității și a mortalității perinatale la femeile cu TB a organelor respiratorii în funcție de forma clinică și termenul de gestație în momentul depistării procesului specific; evaluarea procesului tuberculos, funcției respiratorii și a toleranței tratamentului chimioterapic la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii; estimarea stării funcționale a sistemului fetoplacentar și a morfologiei placentei la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii; elaborarea algoritmului de diagnostic și de conduită a gravidelor cu TB a organelor respiratorii, adaptat la caracterul tulburărilor funcționale și metabolice ale mamei și ale fătului.

**Noutatea și originalitatea științifică.** Studiul realizat a evidențiat particularitățile evoluției sarcinii, nașterii și perioadei post-partum la femeile cu TB a organelor respiratorii. Au fost cercetate caracteristicile procesului tuberculos, aspectele toleranței tratamentului chimioterapic și starea sistemului respirator extern la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii. A fost estimată funcția complexului fetoplacentar, starea antenatală a fătului și cea neonatală a nou-născutului la aceste paciente. Au fost evaluate modalitatea și corectitudinea de vaccinare a nou-născuților de la mamele cu TB activă.

**Problema științifică importantă soluționată** în teză constă în elucidarea particularităților evoluției sarcinii și nașterii la gestantele cu diverse forme clinice ale procesului tuberculos respirator prin aprecierea stării funcției respiratorii și a sistemului fetoplacentar, ce deschide noi oportunități pentru optimizarea conduitei clinice la aceste paciente în condițiile monitorizării dispensarizate.

**Semnificația teoretică.** Lucrarea, prin rezultatele obținute, scoate în evidență și actualizează datele ce țin de particularitățile gestației, procesului specific și tratamentului antituberculos în sarcină, criteriile de alăptare și de vaccinare a nou-născuților în funcție de forma clinică a TB respiratorii la gravide.

**Valoarea aplicativă.** Au fost apreciate determinantele în dezvoltarea TB la gravide. A fost evaluată funcția respiratorie și aspectele tratamentului antituberculos la gravidele cu TB activă. Algoritmii propuse de diagnostic și de conduită a gravidelor cu TB organelor respiratorii cât și algoritmul profilaxiei primare a TB la nou-născuții mamelor cu TB activă pot fi recomandate în activitatea practică a medicilor obstetricieni-ginecologi și ftiziopneumologi în instituțiile medicale specializate.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic al Disciplinei de obstetrică și ginecologie și al Catedrei de pneumoftiziologie ale IP USMF Nicolae Testemițanu, precum și în activitatea curativă curentă a IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi, a IMSP Institutul Mamei și Copilului și a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc.

## АННОТАЦИЯ

**Зоряна Казаку.** *Клиническо-эволюционные аспекты беременности и родов у женщин с туберкулезом органов дыхания.* Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2021.

**Структура диссертации.** Работа представлена на 167 страницах, состоит из введения, 4 глав, общих выводов, рекомендаций и библиографии из 205 ссылок, 39 рисунков, 9 таблиц. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ.

**Ключевые слова:** туберкулез (ТБ) органов дыхания, беременные, новорожденные, фетоплацентарная система, внешняя дыхательная система, морфология плаценты, алгоритм, вакцинация.

**Цель исследования.** Изучение особенностей течения беременности и родов и оптимизация их ведения у женщин с ТБ органов дыхания в условиях диспансерного наблюдения.

**Задачи исследования.** Оценка особенностей течения беременности и родов, структуры заболеваемости и перинатальной смертности у женщин с ТБ органов дыхания в зависимости от клинической формы и срока гестации при котором выявлен специфический процесс; оценка туберкулезного процесса, дыхательной функции и переносимости химиотерапевтического лечения у беременных с активным ТБ органов дыхания; оценка функционального состояния фетоплацентарной системы и морфологии плаценты у беременных с активной формой ТБ органов дыхания; разработка алгоритма диагностики и ведения беременных с ТБ органов дыхания, адаптированного к характеру функциональных и метаболических нарушений матери и плода.

**Научная новизна и оригинальность.** Выявлены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ТБ органов дыхания. Изучены особенности ТБ, переносимости химиотерапии и состояние внешней дыхательной системы у беременных с активным ТБ органов дыхания. Оценена функция фетоплацентарного комплекса, антенатальное состояние плода, способ и правильность вакцинации новорожденных от матерей с активной формой ТБ.

**Решенная научная проблема** заключается в выявлении особенностей течения беременности и родов у женщин с различными клиническими формами ТБ органов дыхания путем оценки состояния дыхательной функции и фетоплацентарной системы, что открывает новые возможности для оптимизации клинического ведения таких пациенток в условиях диспансерного наблюдения.

**Теоретическая значимость.** Полученные результаты выявили и обновили данные касающиеся особенностей беременности, специфики противотуберкулезного процесса и лечения во время беременности, критериев грудного вскармливания и вакцинации новорожденных в зависимости от клинической формы ТБ органов дыхания у беременных.

**Практическая значимость.** Оценены детерминанты развития ТБ у беременных, дыхательная функция и аспекты лечения ТБ у беременных с активной формой ТБ. Предлагаемые алгоритмы диагностики и ведения беременных с ТБ органов дыхания, а также первичной профилактики ТБ у новорожденных от матерей с активным ТБ могут быть рекомендованы в практической деятельности акушеров-гинекологов и фтизиопульмонологов.

**Внедрение научных результатов.** Результаты исследования были внедрены в учебный процесс ГМФУ им. *Николае Тестемицану РМ*, а также в лечебную деятельность МСПУ Муниципальной клинической больницы им. *Георге Палади*, МСПУ Институт Матери и Ребенка РМ и МСПУ Институт фтизиопульмонологии им. *Кирилла Драганюк*.

## ANNOTATION

**Zoreana Cazacu.** *Clinical and evolutionary aspects of pregnancy and delivery in women with pulmonary tuberculosis.* PhD thesis in Medical Sciences. Chisinau, 2021.

**Thesis structure.** The thesis is laid out on 167 pages, consisting of introduction, 4 chapters, general conclusions, recommendations, and bibliographic index of 205 references, 39 figures, 9 tables. The results obtained are published in 17 scientific articles.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis (TB), pregnant women, newborns, fetoplacental system, external respiratory system, placental morphology, algorithm, vaccination.

**Purpose of the thesis.** To study the evolution peculiarities of pregnancy and delivery; to optimize the management of women with pulmonary TB, under clinical monitoring.

**Objectives of the study.** To assess the evolution particularities of pregnancy, delivery, incidence and structure of perinatal morbidity and mortality in women with pulmonary TB depending on the clinical form and the term of gestation when detecting the specific process; to evaluate the tuberculosis process, the respiratory function and chemotherapy tolerance in pregnant women with active pulmonary TB; to assess the functional state of the fetoplacental system and placental morphology in pregnant women with active pulmonary TB; to elaborate the algorithm of diagnosis and management of pregnant women with pulmonary TB, adapted to the character of functional and metabolic disorders of the mother and fetus.

**Scientific novelty and originality.** The study elucidated the evolution peculiarities of pregnancy, delivery and the postpartum period in women with pulmonary TB. The characteristics of tuberculosis, chemotherapy tolerance and the condition of the external respiratory system in pregnant women with active pulmonary TB were studied. The function of the fetoplacental complex, the antenatal condition of the fetus and the neonatal condition of the newborn were estimated in these patients. The method and correctness of vaccination of newborns of mothers with active TB were evaluated.

**The important scientific problem resolved** consists in elucidating the peculiarities of the evolution of pregnancy and delivery in pregnant women with various clinical forms of the respiratory tuberculosis process, by assessing the condition of the respiratory function and fetoplacental system, which will open new opportunities to optimize clinical behavior in these patients under dispensary monitoring.

**Theoretical significance.** The work, due to the results obtained, highlights and updates the data on particularities of pregnancy, specific process and antituberculosis treatment in pregnancy, criteria for breastfeeding and vaccination of newborns according to the clinical form of pulmonary TB in pregnant women.

**Applicative value.** The determinants of TB development in pregnant women were assessed, as well as the respiratory function and TB treatment in pregnant women with active TB. The algorithms proposed for diagnosis and management of pregnant women with pulmonary TB, and the algorithm for primary TB prophylaxis in newborns of mothers with active TB can be recommended in the practical activity of obstetricians-gynecologists and phthisiologists in specialized healthcare facilities.

**Implementation of scientific results.** The study results were implemented in the teaching process of Obstetrics and Gynecology and the Department of Phthisiopneumology of *Nicolae Testemitanu* PI SUMPh, as well as in the curative activity of PMI *Gheorghe Paladi* Municipal Clinical Hospital, PMI Mother and Child Institute and PMI Institute of Phthisiopneumology *Chiril Draganiuc*.

**ZOREANA CAZACU**

**ASPECTELE CLINICO-EVOLUTIVE ALE SARCINII ȘI  
NAȘTERII LA FEMEILE CU TUBERCULOZA ORGANELOR  
RESPIRATORII**

**321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 18.08.2021  
Hârtie ofset. Tipar digital.  
Coli de tipar.: 2,25

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 100 ex.  
Comanda nr. 1108

---

SRL Tipografie „Sirius”  
MD-2004, Chișinău, str. Lăpușneanu, 2  
Tel. (022) 23 23 52