

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)

CAZACU ZOREANA

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

321.15 – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Teză de doctor în medicină

Conducător științific:	_____	CERNEȚCHI Olga , doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Consultant științific:	_____	IAVORSCHI Constantin , doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
Autor:	_____	CAZACU Zoreana

CHIȘINĂU, 2021

© CAZACU Zoreana, 2021

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă și engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. SARCINA ȘI NAȘTEREA LA GRAVIDELE CU TUBERCULOZĂ A ORGANELOR RESPIRATORII (REVIZUIREA LITERATURII)	18
1.1. Definiția, aspectele epidemiologice și etiopatogenice ale tuberculozei organelor respiratorii la gravide	18
1.2. Particularitățile clinice și evolutive ale tuberculozei organelor respiratorii la gravide și influența tuberculozei asupra sarcinii și a nașterii	24
1.3. Metode de diagnostic al tuberculozei la gravide	33
1.4. Tratamentul și profilaxia tuberculozei la gravide și la parturiente	38
1.5. Concluzii la capitolul 1	45
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	46
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului de studiu	46
2.2. Metode de cercetare	50
2.3. Prelucrarea matematică și statistică a rezultatelor obținute	57
2.4. Concluzii la capitolul 2	58
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)	60
3.1. Particularitățile anamnestic-clinice și sociale ale gravidelor incluse în studiu	60
3.2. Particularitățile procesului tuberculos la gestante	66
3.3. Particularitățile evolutiv-clinice ale sarcinii la gravidele cu tuberculoză a organelor respiratorii	73
3.4. Particularitățile evoluției nașterii și a perioadei post-partum pe fundal de tuberculoză activă și sechele posttuberculoase	77
3.5. Caracteristica nou-născuților, evaluarea incidenței și a structurii morbidității și a mortalității perinatale	79
3.6. Concluzii la capitolul 3	84
4. EVOLUȚIA ȘI MANAGEMENTUL SARCINII ȘI AL NAȘTERII LA GRAVIDELE CU TUBERCULOZĂ ACTIVĂ A ORGANELOR RESPIRATORII (STUDIUL PROSPECTIV)	86
4.1. Evoluția sarcinii și a nașterii la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii	86
4.2. Evaluarea posibilităților fetale de adaptare în sarcină cu tuberculoză activă a organelor respiratorii	93
4.3. Evaluarea funcției respiratorii externe la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii	97
4.4. Evaluarea clinică și paraclinică a toleranței tratamentului chimioterapic administrat gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii	101
4.5. Aspectele morfofuncționale ale complexului fetoplacentar la gestantele cu forma activă a procesului tuberculos al organelor respiratorii	103
4.6. Concluzii la capitolul 4	110
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	111
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	123
BIBLIOGRAFIE	125

ANEXE	141
Anexa 1. Formular de chestionare (partea obstetricală)	141
Anexa 2. Formular de chestionare (partea ftiziopneumologică)	145
Anexa 3. Formular de realizare a examenului paraclinic (valori medii)	149
Anexa 4. Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide	151
Anexa 5. Algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă	152
Anexa 6. Algoritmul profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă	154
Anexa 7. Acte de implementare	155
Anexa 8. Certificate de inovator	160
Anexa 9. Drepturi de autor	163
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	165
CV-ul AUTORULUI	166

ADNOTARE

Cazacu Zoreana

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 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. Studiarea 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 elucidat 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 mame 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 a 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

Казаку Зоряна

Клинические и 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, 2 формулы и 9 приложений. 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 фтизиопульмологов.

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, 2 formulas and 9 anexis. 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*.

LISTA ABREVIERILOR

ADN	– acid dezoxiribonucleic
ALAT	– alaninaminotransferază
ASAT	– aspartataminotransferază
BAAR	– bacili acido-alcoolorezistenți
BCF	– bățile cordului fetal
BCG	– bacilul Calmette-Guérin
BPD	– diametrul biparietal
CA	– circumferința abdomenului
CC	– circumferința craniului
CTG	– cardiotocografie
CVF	– capacitate vitală forțată
DOTS, DOTS plus	– Directly Observed Therapy, Short Course (tratament observat direct, curs scurt)
FEF 25-75	– debitul expirator mediu între 25% și 75%
FL	– lungimea femurului
HIV	– virusul imunodeficienței umane
IFP	– insuficiență fetoplacentară
IMSP	– instituție medico-sanitară publică
IP USMF	– Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
LB	– lot de bază
LM	– lot-martor
MT	– Mycobacterium tuberculosis
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
PCR	– reacție de polimerizare în lanț
PEF	– debit expirator maxim
RCIU	– restricție de creștere intrauterină a fătului
RPPA	– rupere prematură a pungii amniotice
SIDA	– sindromul imunodeficienței dobândite
TB	– tuberculoză
TB-MDR	– tuberculoză multidrog-rezistentă
TB-XDR	– tuberculoză extensiv rezistentă la medicamente
USG	– ultrasonografie/examen ultrasonografic
VEMS	– volum expirator maxim pe secundă
VSH	– viteză de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Tuberculoza (TB) este o boală infecțioasă provocată de bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MT), transmisă pe cale aeriană prin particule infecțioase, care afectează, de obicei, plămânii (TB pulmonară), dar poate afecta și alte organe (TB extrapulmonară) [47, 51, 122, 179].

După ani de declin, TB, fiind una dintre cele mai vechi boli din istorie, a apărut din nou ca o problemă globală de sănătate publică și este mai acută în țările în curs de dezvoltare [67, 147, 178, 180, 183, 184]. Introducerea chimioterapiei eficiente la mijlocul secolului trecut a contribuit semnificativ la reducerea incidenței TB până în 1986. Din acel an, numărul cazurilor de TB a crescut dramatic, în special în rândul tinerilor, chiar în pofida tratamentului eficient pe parcursul ultimilor 50 de ani [25, 141, 145].

Deși raportul cazurilor noi de TB dintre bărbați și femei este de aproximativ 2:1 în țările dezvoltate și de 1,2:1,7 în cele în curs de dezvoltare, există unele dovezi că TB la femei, comparativ cu bărbații, este subestimată. Acest lucru este caracteristic mai ales pentru țările dezvoltate [117].

Tuberculoza face parte din primele trei cauze de mortalitate la femeile în vârstă de 15-45 de ani din întreaga lume [52, 96, 179, 183, 184]: sepsis (34%), tulburări hipertensive de sarcină (25%) și TB (14,9-15,5%) [131, 160].

Annual 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 [31, 57, 160, 183, 184].

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%) [31, 141, 179, 183, 184].

Toate țările sunt afectate de TB, dar 85% din cazuri apar în țările în curs de dezvoltare din Africa (30%), Asia (55%), în India și China (35%). Sărăcia, statutul social vulnerabil al femeii și funcția reproductivă dereglată pot crea obstacole semnificative în ameliorarea stării de sănătate a societății, în general, și a populației feminine, în particular [179, 181, 182, 183, 184].

Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare, în timpul sarcinii, în mare măsură, nu sunt cunoscute [96, 125, 195]. 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 [52, 96]. 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 [27, 67, 81].

Cea mai importantă cauză infecțioasă de deces printre femeile de vârstă reproductivă este TB, reprezentând 9% din toate decesele în subpopulația feminină la nivel mondial [93, 110]. Deși TB provoacă 6-10% din toată mortalitatea maternă de ambele cauze (directă și indirectă) în regiuni cu prevalență scăzută de HIV, contribuția acestei afecțiuni crește până la 15% în regiunile cu prevalență mare a HIV și provoacă 15-34% din decesele materne indirecte [66].

Asocierea sarcinii cu TB pune un șir de probleme în fața specialiștilor. Pe de o parte, este influența TB asupra evoluției sarcinii și nașterii, a sănătății nou-născutului și a lăuzei. Pe de altă parte, este influența sarcinii, nașterii, perioadei post-partum și lactației asupra evoluției procesului specific. Părerile diferitor savanți și medici despre aceste probleme sunt contradictorii [107].

TB este diagnosticată mai rar în timpul sarcinii decât în perioada post-partum [37]. Rezultatele studiilor au raportat un risc major de activare a TB în primul an post-partum [37, 78, 103, 142, 156], determinată, în primul rând, de întârzierea diagnosticării. Un motiv alternativ de creștere a TB în post-partum ar putea fi schimbările biologice din timpul sarcinii și al perioadei post-partum (modificările hormonale rapide, coborârea post-partum a diafragmei, lactația și insuficiența de somn). Aceste modificări ar putea cauza reactivarea infecției cu TB latentă, proces care ar putea dura câteva săptămâni pentru a trece de la varianta latentă la boala subclinică și la TB activă [37, 100, 103, 142, 156, 158]. Un studiu de amploare recent a constatat că femeile în perioada post-partum timpurie sunt de două ori mai susceptibile de a dezvolta TB, comparativ cu femeile neînsărcinate [195]. Se consideră că agravarea sau reactivarea TB pulmonare în timpul sarcinii, al nașterii și al perioadei puerperale variază de la 5% până la 15% din cazuri [55].

Studiile anterioare de proporții mai mici nu confirmă aceste date [55, 103]. Alăturarea TB pulmonare la sarcină nu constituie un factor de risc de recidivă sau de agravare a TB pulmonare la pacienții care au urmat chimioterapie adecvat și prelungit [55].

Totodată, unii autori nu au constatat nici beneficii și nici reacții adverse ale sarcinii asupra progresării TB, inclusiv asupra ratei de conversie a sputei, stabilizării bolii și ratei de recidivă [62, 66, 99], atâta timp cât afecțiunea este diagnosticată și tratată la timp și adecvat [104]. Totuși, sarcinile frecvente și consecutive pot avea un efect negativ, deoarece pot provoca recrudescența sau reactivarea TB latente [96, 100].

Datele privind efectele TB materne asupra rezultatelor materne și a celor neonatale sunt contradictorii. Unele studii au sugerat ideea că tratamentul în timp util și adecvat al TB nu are efect negativ asupra rezultatelor sarcinii [45, 109, 112, 199], în timp ce alți autori presupun că TB la gravide este asociată cu rezultate negative ale sarcinii [95, 104, 109].

Majoritatea savanților consideră că în cazul diagnosticului precoce și al tratamentului adecvat se reduc semnificativ ratele de morbiditate și de mortalitate, iar sarcina nu este modificată de TB [67, 119]. 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 [33, 51, 67, 177]. 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 [67].

Alți autori consideră că TB este mai agresivă în timpul sarcinii. Din aceste considerente, managementul TB la gravide și la mame în timpul alăptării are o importanță deosebită. Tratamentul aplicat devreme gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [96, 103].

Tuberculoza duce la morbiditate și mortalitate, chiar dacă afecțiunea este tratată mai devreme, prin urmare, TB în timpul sarcinii nu este o excepție. Ea 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 [75].

Cel mai sumbru prognostic este înregistrat la femeile cu forma avansată a TB în perioada puerperală, precum și la cele cu coinfecție HIV. Complanța redusă la tratament de asemenea agravează prognosticul [34, 110].

În ultimii 10 ani, în Republica Moldova se înregistrează o stabilizare, cu o modestă descreștere a incidenței TB în rândul populației. Conform datelor Institutului de Ftiziopneumologie *Chiril Draganiuc*, în anul 2018, indicatorul oficial al incidenței globale cu TB în Moldova a constituit 75,1 cazuri la 100.000 de locuitori, iar indicatorul mortalității – 7,6 cazuri la 100.000 de locuitori. Spre comparație, în anul 2008, acești indicatori au avut valori de 148,3 și, respectiv, 17,4 cazuri la 100.000 de locuitori. În total, în țară, în anul 2018, au fost înregistrați 3021 de bolnavi cu forme active de TB, inclusiv 280 cazuri noi de MDR. Totodată, în unele raioane ale Republicii Moldova (Chișinău, Criuleni, Hâncești, Orhei, Slobozia, Tiraspol) incidența TB a constituit 94 de cazuri și mai mult la 100.000 de locuitori. În anul 2017, incidența TB la femei a constituit în țara noastră 620 de cazuri, atingând o valoare maximă la vârsta activă reproductiv de 25-34 de ani (156 cazuri). Aceste rezultate demonstrează că situația epidemică privind TB în Republica Moldova încă rămâne încordată.

Nivelul înalt al prevalenței TB la copii, severitatea factorilor de risc, predominarea formelor cu afectare a parenchimului pulmonar confirmă instabilitatea situației epidemiologice în Republica Moldova, caracterizată îndeosebi printr-o povară înaltă a TB [14].

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.

Sănătatea reproductivă este o problemă importantă a medicinei și constituie o valoare primordială în politica națională. Este necesar de a perfecționa calitativ sistemul de ocrotire a sănătății mamei și copilului în scopul ameliorării natalității. Însă, în etapa actuală de dezvoltare, are o importanță deosebită nu doar creșterea ratei de natalitate, ci și nașterea copiilor sănătoși.

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

Pentru realizarea scopului propus, au fost stipulate următoarele **obiective de cercetare**:

1. Studierea particularităților evoluției sarcinii, nașterii, 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, 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.

Inovația științifică a rezultatelor obținute.

1. 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.
2. 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.
3. A fost estimată funcția complexului fetoplacentar, starea antenatală a fătului și cea neonatală a nou-născutului la aceste paciente.
4. Prin studiul realizat au fost evaluate modalitatea și corectitudinea de vaccinare a nou-născuților de la mame cu TB activă.
5. Au fost cercetate modificările morfologice și histologice ale complexelor placentare, care survin pe fondul procesului tuberculos activ la gravide.

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, 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, 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. Algoritmle 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 a fost evaluată funcția respiratorie și aspectele tratamentului antituberculos la gravidele cu TB activă.

În baza studiului realizat au fost propuse algoritmle 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, care pot fi recomandate în activitatea practică a medicilor obstetricieni-ginecologi și ftiziopneumologi în instituțiile medicale specializate.

Implementarea rezultatelor științifice:

1. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Disciplinei de obstetrică și ginecologie și al Catedrei de pneumoftiziologie ale IP USMF *Nicolae Testemițanu* (Anexa 7).
2. În activitatea practică a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*, a IMSP Institutul Mamei și Copilului și a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie *Chiril Draganiuc* sunt implementate trei algoritme importante de conduită a gravidelor cu TB activă: algoritmul profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă (Certificat de Inovator nr. 5814), algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă (Certificat de Inovator nr. 5815), algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide (Certificat de Inovator nr. 5816) (Anexa 7, Anexa 8).

Aprobarea rezultatelor științifice. Postulatele de bază ale studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale sau internaționale:

- Al VI-lea Congres național cu participare internațională AMOG, Chișinău, 13-15 septembrie 2018;
- 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors *MedEspera*, Chisinau, 3-5 mai 2018;
- Ședința Societății de Ftiziopneumologie, Chișinău, 24 iulie 2017;
- 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 Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, 28 septembrie 2013;
- Conferința științifico-practică cu genericul *Oprim tuberculoza în timpul generației noastre*, consacrată Zilei Mondiale de combatere a tuberculozei 24 martie, Chișinău, 22 martie 2013.

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 reaprobare din 23.04.2020, proces-verbal nr. 4/10.

Rezultatele tezei au fost aprobate la Ședința Departamentului 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.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 167 pagini de text dactilografiat; include 39 de figuri, 9 tabele, 2 formule statistice și 9 anexe; constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, adnotare în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 205 referințe.

În **introducere** sunt argumentate actualitatea și necesitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică, valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Analiza publicațiilor din literatura de specialitate certifică necesitatea cercetărilor științifice în scopul sporirii eficienței metodelor de diagnostic oportun al TB pulmonare la gravide,

identificării factorilor predispozanți, studierii măsurilor organizatorice și terapeutice adecvate, care ar reduce răspândirea infecției și ar ameliora prognosticul evoluției sarcinii și a nașterii pentru mamă și făt.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în studierea particularităților de evoluție și în elaborarea unui algoritm de diagnostic și de conduită complexă al gravidelor cu TB a organelor respiratorii, în condițiile monitorizării dispensarizate.

Capitolul 1 – **Sarcina și nașterea la gravidele cu tuberculoză a organelor respiratorii (revizuirea literaturii)** – 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. Suspectare 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.

În capitolul 2 – **Material și metode de studiu** – sunt descrise metodologia generală de cercetare, caracteristica și metodele de examinare a loturilor de studiu, metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute. Sunt prezentate etapele cercetării, metodele de investigație utilizate și principiile de aplicare a testelor de laborator.

Au fost efectuate două studii: un studiu retrospectiv și unul clinic prospectiv. Studiul prospectiv a fost realizat cu permisiunea acreditată de Comitetul Național de Etică și a directorilor instituțiilor medicale. Studiul științific a fost unul de caz–control. 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, cardiotocografia, 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.

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programul *Statistical Package for the Social Sciences 20.0* prin procedee statistice descriptive și inferențiale. Am utilizat metoda χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete; testul „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau testele statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor) pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu; analiza de corelație pentru a determina relația dintre variabile, puterea și direcția acesteia.

Capitolul 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 (studiu retrospectiv)*** – cuprinde datele studiului retrospectiv efectuat pe perioada anilor 2000-2012. Studiul a avut ca scop evaluarea și analiza comparativă a particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii, a incidenței și structurii morbidității și mortalității perinatale la femeile cu TB organelor respiratorii în funcție de forma clinică a procesului specific; optimizarea conduitei sarcinii și a nașterii la acest contingent de paciente, precum și depistarea factorilor predispozanți în dezvoltarea TB la gravidele incluse în studiu. Pentru a evidenția manifestarea mai amplă a problemei, au fost abordate următoarele aspecte ale sarcinii la gestantele cu TB organelor respiratorii: particularitățile anamnezei obstetricale, ginecologice și somatice; caracteristicile social-demografice; evoluția clinică a sarcinii și a nașterii; caracterul complicațiilor; datele despre starea nou-născuților, rata de alăptare și rata de vaccinare cu BCG. În urma studiului au fost modelate trei algoritme importante în conduita gravidelor cu TB activă: 1) algoritmul de diagnostic al TB la gravide; 2) algoritmul de conduită a sarcinii pe fundalul TB; 3) algoritmul profilaxiei primare a TB la nou-născuții mamelor cu TB activă.

Capitolul 4 – ***Managementul sarcinii și al nașterii la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii (studiu prospectiv)*** – reflectă datele studiului prospectiv efectuat pe perioada anilor 2013-2017. Cercetarea clinică a vizat analiza unui șir de parametri cu influență asupra evoluției sarcinii, nașterii și indicilor perinatali, deoarece în Republica Moldova nu s-au efectuat studii în vederea evaluării particularităților de evoluție a sarcinilor pe fundal de TB activă a organelor respiratorii în funcție de termenul de gestație și de infectare cu TB. Au fost analizate posibilitățile fetale de adaptare, precum și funcția respiratorie externă la acest contingent de paciente. Au fost evaluate aspectele clinice și paraclinice a toleranței tratamentului chimioterapic administrat gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii. Au fost reflectate rezultatele cercetării privind aprecierea și evaluarea schimbărilor morfohistologice ale complexului fetoplacentar. Rezultatele studiului au demonstrat că evoluția și prognosticul postnatal la nou-născut sunt determinate de caracterul și de intensitatea modificărilor morfofuncționale persistente în placentă.

Rezultatele cercetării proprii au fost comparate cu datele din sursele bibliografice autohtone și cele străine, prin ***sinteza rezultatelor obținute*** și, ulterior, prin evidențierea ***concluziilor*** și a ***recomandărilor practice***. ***Bibliografia*** cuprinde 205 surse autohtone și străine.

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

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

1.1. Definiția, aspectele epidemiologice și etiopatogenice ale tuberculozei organelor respiratorii la gravide

Tuberculoza este o boală infecțioasă provocată de bacilul *Mycobacterium tuberculosis* (MT), transmisă pe cale aeriană prin particule infecțioase, care afectează, de obicei, plămânii (TB pulmonară) în circa 85% din cazuri, iar în circa 15% din cazuri poate afecta și alte organe (TB extrapulmonară) [19, 47, 51, 57, 122, 142].

Boala tuberculoasă sau TB activă este definită de prezența afecțiunii active clinic în unul sau în mai multe sisteme ale organismului, asociată cu confirmarea diagnosticului prin izolarea MT [25, 122].

TB peri-partum reprezintă o afecțiune clinic acută sau agravarea simptomelor preexistente de TB în timpul sarcinii, ori un debut al simptomelor clinice provocate de MT în prima lună după naștere [48].

Din punct de vedere epidemiologic, TB, fiind una dintre cele mai vechi boli din istorie și o afecțiune socială cu implicații medicale, continuă să fie o maladie răspândită în lume și o problemă globală de sănătate publică în multe țări. După ani de declin, TB a reapărut ca o problemă majoră de sănătate, ce afectează îndeosebi țările în curs de dezvoltare [57, 67, 160, 178, 179, 180] sau imigranții, minoritățile rasiale și etnice din țările dezvoltate [54, 56]. Introducerea chimioterapiei eficiente la mijlocul secolului trecut a contribuit semnificativ la reducerea incidenței TB până în 1986. Din acel an, numărul cazurilor de TB a crescut dramatic, în special în rândul tinerilor, chiar în pofida tratamentului eficient din ultimii 50 de ani [25, 141, 145].

În 2005, OMS a declarat TB drept o urgență de sănătate publică. Această maladie amplifică semnificativ mortalitatea maternă, fiind una dintre primele trei cauze de deces în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani din zonele endemice. Constatările multiplelor studii justifică screening-ul TB la acest grup de risc pentru depistarea și tratamentul precoce [52, 61, 93, 96, 165].

Incidența TB este în creștere în zonele urbane, iar unul dintre factorii ce au agravat răspândirea acestei afecțiuni sunt programele ineficiente de control al TB, cu dezvoltarea multirezistenței la medicamente și creșterea incidenței infecției cu HIV. Aceste modificări, concomitent cu schimbările demografice, cu factorii de risc sociali, medico-biologici și ecologici, condiționează creșterea incidenței TB la gravide atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele dezvoltate și necesită o atenție sporită [4, 13, 25, 67, 145]. Mai mult, conform opiniei OMS, lipsa

testelor de diagnosticare rapide și precise pentru a facilita depistarea cazurilor de TB este considerată obstacolul principal în controlul acestei afecțiuni [185].

În pofida reducerii anuale a incidenței prin TB (cu circa 1,5-2% pe an), tendința de scădere este lentă, iar incidența rămâne mare [79, 122, 178, 179, 181, 182]. Deși cea mai grea povară a TB se resimte în țările cu resurse limitate, țările dezvoltate economic au înregistrat o renaștere a TB pe parcursul ultimelor 2-3 decenii, în special ca urmare a creșterii numărului de imigranți și a prevalenței sporite a persoanelor HIV-pozitive [51, 67, 81, 109, 148]. În SUA, doar în perioada 1985-1992 s-a constatat o creștere cu 20% a numărului de cazuri raportate de TB [62]. La nivel global, cazurile noi de TB se majorează cu 1,8% pe an [67].

Creșterea recentă a incidenței TB este asociată cu o schimbare în epidemiologia acestei maladii [19, 29, 87], cu apariția infecției HIV [19, 62, 67, 84, 117, 176], cu afectarea grupelor de vârstă tinere, inclusiv a femeilor de vârstă reproductivă [29, 62, 67, 117], și cu incidența înaltă a imigranților din țări cu prevalență ridicată a TB [67, 87, 117, 148]. Majoritatea pacienților cu cazuri noi de TB sunt persoane cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 de ani (60%), imigranți (58-75%) [121, 148].

TB rămâne printre primele trei cauze de mortalitate printre femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani din întreaga lume [96, 179, 180, 181, 182, 183]: sepsis (34%), tulburări hipertensive de sarcină (25%) și TB (14,9-15,5%) [131, 160].

Annual 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 [31, 57, 160, 179, 183, 184], circa 3 milioane de cazuri de TB au rămas nediagnosticate și netratate [149], iar circa 2 miliarde de oameni au infecție latentă cu MTB [124]. Aproximativ 1,7 milioane de oameni, inclusiv 410.000-510.000 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, dintre care circa 50% erau femei) [31, 141, 179, 180, 196].

Toate țările sunt afectate, dar 85% din cazuri apar în Africa (30%) și Asia (55-56%), în timp ce India și China numără doar 35%. Mai mult, indicatorii prevalenței TB, confirmați morfopatologic, se corelează pozitiv cu estimările actuale ale prevalenței naționale a TB [72].

TB este strâns legată de HIV. Persoanele HIV-pozitive, reprezentând 10-13% din cazurile anuale de TB [69, 122, 141, 179, 185], au de 20-40 de ori mai multe motive de a dezvolta TB decât cele HIV-negative [96, 122, 179, 185]. Riscul de a dezvolta TB este de 6 ori mai mare pentru pacienții infectați cu HIV-1, de 7 ori mai mare pentru cei infectați cu HIV-1 și cu HIV-2 și de 2

ori mai mare pentru bolnavii infectați cu HIV-2, comparativ cu persoanele fără HIV [176]. Circa 75-80% din cazurile de TB HIV-pozitive se atestă în Africa [179, 181, 182, 183, 184].

La nivel global, aproximativ 450.000-480.000 de persoane dezvoltă anual TB-MDR, dintre care 170.000-210.000 decedează [57, 88, 141, 179, 186, 196]. Circa 3,5-3,6% din cazurile noi de TB și circa 20,5% din pacienții cu TB tratați anterior au avut TB-MDR [122, 180, 186, 196], iar aproximativ 50% din numărul acestora sunt înregistrate în China și India [186]. Mai mult, incidența TB rezistente la medicamente este în creștere, în special în Europa de Est și în Asia Centrală, iar TB-XDR reprezintă circa 9,0% din pacienții cu TB-MDR [88, 141].

Așadar, femeile au cea mai mare incidență a TB în perioada reproductivă și dezvoltă frecvent TB activă post-partum [179, 195, 181, 182, 183, 184].

Gravidele au un risc înalt (de 3-5 ori mai mare) de a dezvolta TB [78, 102, 141, 195], deși unii autori nu susțin ipoteza că există un risc mai mare de îmbolnăvire de TB în timpul sarcinii. Nu este încă clar dacă sarcina mărește riscul de TB sau această observație se referă la cea mai mare frecvență a bolii în grupele cu risc înalt [141, 195]. TB activă în sarcină este, probabil, rezultatul activării/progresiei TB latente, decât reactivarea TB active tratate adecvat, deși dovezi definitive lipsesc în prezent [78].

MTB este o cauză inevitabilă, dar insuficientă pentru dezvoltarea TB. Din aceste considerente, studiile recente au abordat problema factorilor de risc pentru dezvoltarea TB: demografici, socioeconomi, comportamentali și biologici [57, 119, 162, 179, 189, 195].

În ultimii ani, incidența tuberculozei la gravide în țările industrializate au crescut [190]. În țările europene dezvoltate și în SUA, cei mai importanți factori de risc de expuneri la MTB sunt imigranții, îndeosebi cei din zonele endemice de tuberculoză cu TB latentă, gravidele imunocompromise (infectate cu HIV) și cu alte afecțiuni ce predispun la TB (diabetul zaharat, silicoza, terapia cu steroizi, insuficiența renală cronică, bronșitele cronice), antecedentele de TB sau contactele cu persoane tuberculoase. În dezvoltarea TB, un rol deosebit le revine factorilor biologici, cum ar fi modificările complexe materne ale sistemului imunitar în timpul sarcinii pentru a preveni rejecția fătului prin inhibarea parțială a sistemului imun celular, creșterea susceptibilității la infecțiile specifice în timpul sarcinii, mediul de reședință (zonele urbane), activitatea (locul de muncă) în afara domiciliului, stilul de viață riscant (abuzul de alcool, tabagismul, folosirea ilicită curentă și în antecedente a drogurilor intravenoase), statutul sociodemografic (etnia), statutul socioeconomic scăzut (nivel scăzut de educație, persoane fără adăpost, șomaj, malnutriție) [32, 46, 67, 84, 190, 193].

În țările în curs de dezvoltare, epidemia TB este susținută, în primul rând, de sărăcie, de dificultățile în sistemul de sănătate, de lipsa de control al TB, de incapacitatea de a accesa îngrijirile de sănătate bazate pe comunitate și de infectarea în creștere cu HIV [74, 102, 135, 167].

Circa 2/3 din toate cazurile de acutizare a TB apar în timpul sarcinii, al nașterii sau al alăptării și în primul semestru după naștere. Traumatismele în timpul nașterii, decompresiunea abdominală ca urmare a coborârii post-partum a diafragmei, hemoragia, modificările endocrine, alăptarea, stresul emoțional și îngrijirea copilului – toate acestea constituie factori de risc pentru agravarea și generalizarea TB [198].

Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare, în timpul sarcinii, în majoritatea cazurilor, nu sunt cunoscute [96, 107, 125, 195], dar incidența a fost estimată la 216.500 de cazuri pe an [157]. 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 [96]. 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 majoră în perioada anilor fertili [27, 67, 81].

Conform unei revizuri sistematice și analize recente a literaturii de specialitate, în multe țări cu venituri mici sau mijlocii, femeile gravide reprezintă o grupă socială importantă afectată de tuberculoză [119, 160]. În Africa, Asia de Sud-Est și în India, cea mai mare povară a cazurilor de tuberculoză se atestă în rândul femeilor gravide – 41%, 31% și, respectiv, 21% din sarcina globală de cazuri [160].

Conform rezultatelor unor studii, în incidența TB există diferențe semnificative în funcție de vârstă și etnie [99]. Distribuția în funcție de vârstă arată că TB activă este mai frecventă în timpul sarcinii, adică la vârsta fertilă, comparativ cu populația generală, cu rate de peste 0,1-1,9%. TB este depistată la 29,9% din gravide [153]. Totodată, unele studii nu susțin opinia că ar exista un risc mai mare de TB în timpul sarcinii [156].

Un studiu efectuat în SUA a raportat 18-29 de cazuri noi de TB la 100.000 de gravide, similar cu 19-39 de cazuri noi de TB la 100.000 de gravide, raportat pentru orașul New York [96]. Conform unei revizuri a literaturii de specialitate, Marea Britanie avea una dintre cele mai mari rate de incidență a TB în Europa de Vest [99]. Prevalența TB printre gravide într-un spital indian terțiar, evaluată timp de 10 ani, a constituit 1,16 cazuri la 1.000 de nașteri [50].

Printre femeile însărcinate și cu TB, conform rezultatelor diferitor studii, de la 5-10% [131] până la 38% [133], sau chiar 53% [67, 82], 62% [50] și 77% [67] prezintă TB extrapulmonară, 38% – TB pulmonară, iar 9% – ambele forme [82]. TB extrapulmonară se înregistrează mult mai frecvent la gravidele infectate cu HIV-1 [133]. Totuși, similar cu femeile negravidă, TB pulmonară este cea mai frecventă formă a bolii depistată la gravide [67, 131].

În perioada 2003-2011, în SUA, incidența globală de tuberculoză a constituit 26,6 cazuri la 100.000 de nașteri. A existat o ascendență anuală a acestui indicator, în principal din cauza creșterii numărului de cazuri de tuberculoză nepulmonară [60].

Studiile recente, realizate în Marea Britanie și Israel, au determinat o incidență a TB de 4,2-4,6 cazuri [81, 91, 96, 115] și, respectiv, de 3,9 cazuri [36] la 100.000 de femei în timpul sarcinii și în perioada post-partum, fapt care poate fi o reflectare a reducerii globale actuale a incidenței acestei afecțiuni [179]. Un alt studiu, mai recent, a raportat 3 decese materne indirecte, cauzate de TB. Toate gravidele cu TB reprezentau minorități etnice și 80-88% din acestea erau imigrante [36, 82].

Rata generală de TB activă la femeile din Marea Britanie a fost de 10,1 cazuri la 100.000 de persoane pe an, statistic semnificativ mai mare în sarcină (12,8 cazuri la 100.000 de persoane pe an) și în perioada post-partum (19,2 cazuri / 100.000 de persoane), comparativ cu femeile negravidе (9,1 cazuri la 100.000 de persoane pe an, $p=0,02$). Incidența TB crește semnificativ în post-partum [100, 195].

Rata de TB legată de HIV în sarcină reprezintă 71,7% [132]. Incidența TB la gravidele infectate cu HIV constituie 5 cazuri la 100 de persoane anual. Conform datelor unei metaanalize recente, TB a fost diagnosticată la 5,8% dintre gravidele infectate cu HIV [65], iar TB subclinică – la 4,3% [143]. În cadrul unui studiu din Africa de Sud, TB pulmonară activă a fost diagnosticată în 688 de cazuri la 100.000 de femei HIV-seropozitive și în 201 cazuri la 100.000 de femei HIV-seronegative ($p=0,03$) [68].

Studiile mici raportează o prevalență a TB în timpul sarcinii de 16-34% în rândul femeilor HIV-negative din India și până la 49% la femeile HIV-pozitive din Africa de Sud [103]. Conform unei revizuirii sistematice și a unui studiu retrospectiv de cohortă recente, prevalența TB latente la gravide, identificată în baza testelor cutanate la tuberculină, a variat de la 4% până la 48% [38, 100]. Conform unui studiu de amploare din Peru, prevalența TB-MDR printre gravide reprezintă 4,2% [123].

Cea mai importantă cauză infecțioasă de deces printre femeile de vârstă reproductivă este TB, reprezentând 9% din toate decesele în subpopulația feminină la nivel mondial [93, 110, 119]. Deși TB provoacă 6-10% din toată mortalitatea maternă de ambele cauze obstetricale (directă și indirectă) în regiuni cu prevalență scăzută de HIV, impactul acestei afecțiuni crește până la 15% în regiunile cu prevalență mare a HIV și provoacă 15-34% din decesele materne indirecte [66].

Așadar, TB maternă rămâne o problemă majoră nerecunoscută și subestimată. Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare, în timpul sarcinii, în mare măsură, nu sunt cunoscute [96, 125, 195]. 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 [96]. Datorită fluxurilor migratorii din ultimii ani și a creșterii numărului de pacienți tineri cu TB, se estimează o relevanță crescândă a TB în sarcină [190].

Din punct de vedere etiopatogenetic, principalul rezervor al MT este o persoană bolnavă, care elimină această bacterie. Frecvent, unica sursă de contagiune este un bolnav cu TB respiratorie (pulmonară, bronșică sau laringiană). De obicei, infectarea cu MT are loc prin inhalare. Alte căi de transmitere sunt cele prin inoculare directă sau prin laptele slab sterilizat ori contaminat [25, 51, 57]. După infectare, MT se concentrează mai întâi în plămâni, unde bacteriile sunt cuprinse de macrofagele alveolare și transportate în ganglionii limfatici regionali. Se dezvoltă o leziune granulomatoasă ce conține MT, prezentă la aproximativ 90% din totalul persoanelor infectate. La persoanele cu un sistem imunitar compromis, TB se va dezvolta imediat după infecția primară [57, 122].

Concomitent cu moartea celulelor infectate, cu formarea unei zone necrotice în centrul granulomului și dezintegrarea acesteia, granulomul productiv nu mai poate fi susținut și bacteriile pot fi diseminate pe cale limfo-hematogenă în alte țesuturi și organe sau chiar în mediul înconjurător. Astfel, se dezvoltă TB activă și pacientul devine contagios [51, 57, 62, 151, 154]. Mai frecvent se însămânțează apexurile pulmonare, splina, ficatul, meningele, oasele și articulațiile. Organele genitale și placenta pot fi, de asemenea, implicate în proces [62, 101].

După 1-2 luni, gazda dezvoltă imunitate celular mediată și hipersensibilitate la MT, reprezentată de rezultatul pozitiv al testului cutanat cu tuberculină. După dezvoltarea imunității, procesul primar în plămâni și în alte organe începe a se vindeca prin combinația de rezoluție, fibroză și calcifiere (focare Ghon) [62, 117].

Deși are loc vindecarea, MT viabilă poate persista mai mulți ani. În cazul în care gazda mai târziu devine imunodeprimată, de exemplu în infectarea cu HIV, acești bacili viabili pot deveni activi, cu reactivarea TB pulmonare [62, 170]. Infecția HIV, din cauza imunosupresiei profunde, predispune persoana la forme mai severe de TB [62, 74, 176]. La astfel de pacienți, este frecventă diseminarea bacililor cu manifestări clinice neobișnuite de TB extrapulmonară [47, 62, 142].

Este important de a defini clar cele două faze ale TB: *infecția tuberculoasă* este etapa preclinică a MT, iar *boala tuberculoasă* apare atunci când există manifestări clinice de TB pulmonară sau extrapulmonară și o radiografie toracică pozitivă [62].

TB poate afecta orice organ din organism, dar locul obișnuit al bolii sunt pulmonii, reprezentând 80% din toate cazurile de îmbolnăvire, iar, conform datelor recente, chiar 90-95% din cazuri. TB extrapulmonară constituie circa 20% din toate cazurile de tuberculoză în rândul femeilor gravide [96].

1.2. Particularitățile clinice și evolutive ale tuberculozei organelor respiratorii la gravide și influența tuberculozei asupra sarcinii și a nașterii

Efectele sarcinii asupra tuberculozei preexistente. Până în secolul al XIV-lea se considera că creșterea presiunii intraabdominale, asociată cu sarcina, are efecte benefice (de colaps) asupra cavităților pulmonare tuberculoase [59, 96, 145, 156]. Femeilor tinere cu TB li se recomanda căsătoria și graviditatea pentru a încetini progresarea TB, lucru practicat în multe zone ale globului până la mijlocul secolului al XIX-lea [59, 96, 145].

Ulterior, savanții au constatat efectele nocive ale TB asupra sarcinii, inclusiv care necesitau mai frecvent spitalizare antenatală [145]. În secolul al XX-lea, pentru aceste femei a fost recomandat avortul [145, 156]. Unii autori însă nu au constatat nici beneficii și nici reacții adverse ale sarcinii vizavi de progresarea TB, inclusiv rata de conversie a sputei, stabilizarea bolii și rata de recidivă [62, 66, 99], atâta timp cât afecțiunea este diagnosticată și tratată devreme și adecvat [104]. Sarcinile frecvente și consecutive pot avea, totuși, un efect negativ, deoarece pot condiționa recrudescența sau reactivarea TB latente [96, 100].

Rezultatele studiilor au arătat un risc mai mare de activare a TB în primul an post-partum [29, 78, 103, 156], determinată de schimbările biologice din timpul sarcinii și al perioadei post-partum (modificări hormonale rapide, coborârea post-partum a diafragmei, lactația și insuficiența somnului) [103, 156]. Deși efectul sarcinii asupra riscului de TB este incert și controversat, mai multe studii populaționale de amploare recente au constatat că sarcina a fost asociată cu o creștere de 2-3 ori a riscului de TB, iar femeile în perioada post-partum precoce sunt de 2 ori mai susceptibile de a dezvolta TB, comparativ cu femeile neînsărcinate [157, 195]. Se consideră că agravarea sau reactivarea TB pulmonare în timpul sarcinii, al nașterii și al perioadei puerperale variază de la 5% până la 15% [55].

Totodată, studiile anterioare nu confirmă acest fapt [55, 103]. Asocierea TB pulmonare cu sarcina nu constituie un factor de risc de recidivă sau de agravare a TB pulmonare la paciențele care au urmat chimioterapie adecvat și prelungit [55].

Efectele TB preexistente asupra sarcinii. La gravide există două aspecte în ceea ce privește impactul TB: a) impactul asupra sarcinii și nașterii, b) impactul asupra fătului și nou-născutului [96, 103].

Datele privind efectele TB materne asupra rezultatelor materne și celor neonatale sunt contradictorii. Unii autori au sugerat că tratamentul TB adecvat și aplicat la timp nu are efect negativ asupra rezultatelor sarcinii [67, 109, 112], în timp ce alți autori consideră că TB la gravide este asociată cu rezultatele negative ale sarcinii [50, 85, 95, 104, 109, 141].

Însă, aceste studii au fost efectuate în țări dezvoltate și au examinat un număr limitat de gravide. Interpretarea rezultatelor și compararea acestora cu datele din alte țări necesită detalierea condițiilor socioeconomice, psihologice și sociomedicale din țările în curs de dezvoltare și din cele industrializate [99].

În perioada de până la chimioterapie, TB activă, în special formele ei avansate, aveau un prognostic nefavorabil. Ca perioade critice ale TB în timpul sarcinii erau considerate primul trimestru de sarcină și perioada post-partum [102, 110]. Mortalitatea infantilă și cea maternă constituiau circa 30% și, respectiv, 40% printre persoanele spitalizate cu TB avansată netratată. Actualmente, rezultatele sunt considerabil mai bune [156], cu rate de incidență globală a mortalității perinatale de 8,6-10% [67].

Problema efectului TB asupra copilului este mult mai complexă. Nu există date despre o creștere semnificativă statistic a malformațiilor congenitale la copiii născuți de mame cu TB, deși prematuritatea, RCIUF, greutatea mică la naștere și mortalitatea perinatală înaltă au fost raportate frecvent [31, 52, 60, 67, 85, 160]. Riscul de prematuritate a fost de 5 ori mai mare, riscul RCIUF – de 3 ori mai mare, comparativ cu femeile fără TB [50]. Riscul copiilor mici pentru vârsta gestațională a fost de 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 [67].

Conform rezultatelor a două revizuri sistematice și meta-analize recente, publicate în 2017 și 2020, TB activă în timpul sarcinii este asociată cu rezultate adverse materne și fetale. Comparativ cu gravidele fără TB, femeile însărcinate cu TB activă se asociau cu o probabilitate crescută de morbiditate maternă, anemie, naștere prin cezariană, naștere prematură, greutate scăzută la naștere, asfixie la naștere și deces perinatal. Diagnosticul precoce al TB în perioada prenatală este important pentru a preveni complicațiile semnificative materne și perinatale [157, 158].

Alți autori consideră că evoluția TB este mai agresivă în timpul sarcinii. Din aceste considerente, managementul TB la gravide și la mame în timpul alăptării are o importanță deosebită. Tratamentul timpuriu al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [85, 96, 103].

Rezultate adverse ale sarcinii (avort, naștere prematură, deces intrauterin) sunt observate în 20% din cazuri [27]. Un studiu realizat în Marea Britanie a constatat la gravidele cu TB pulmonară următoarele rate de complicații perinatale: naștere prematură în 33% din cazuri, morbiditate neonatală severă (asfixie, boli pulmonare cronice ca urmare a nașterii premature din cauza preeclampsiei, anomalii congenitale etc.) în 6,2% cazuri și deces perinatal în 3,1% cazuri [81].

În grupul de gravide cu TB, comparativ cu mamele neafectate, s-a constatat un procent statistic semnificativ mai mare de nou-născuți cu greutate mică la naștere (8,5% și 6,4%, $p=0,033$) și nou-născuți mai mici pentru vârsta gestațională (19,7% și 16,7%, $p=0,048$). Deși studiile anterioare au constatat o relație semnificativă între TB la mame și nașterile premature, în unele studii recente nu a existat nicio diferență semnificativă în nașterile premature (8,0% și 8,0%, $p>0,05$) între aceste două grupuri [95].

TB 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 [75, 107, 190].

Cel mai sumbru prognostic este înregistrat la femeile cu forma avansată a TB în perioada puerperală, precum și cu HIV. Complanța redusă la tratament de asemenea agravează prognosticul [34, 110, 176]. Alte complicații obstetricale la acest grup de femei sunt: o rată mai mare de avort spontan [74, 96], travaliu prematur, greutate mică la naștere (<2500 g) și creșterea mortalității neonatale [67, 74, 96, 131]. Diagnosticul tardiv este un factor independent care poate spori morbiditatea obstetricală de 4 ori, riscul nașterii premature – de 9 ori, riscul de prematuritate, de nou-născuți mici pentru vârsta gestațională și de nou-născuți cu greutate scăzută – de 2 ori, numărul deceselor perinatale – de 6 ori [66, 96, 131].

Analiza studiilor anterioare a constatat că relația dintre TB și rezultatele negative ale sarcinii rămâne incertă. Aceste constatări contradictorii ar putea fi generate de utilizarea datelor selective, de dimensiunile limitate ale eșantioanelor și de controlul inadecvat al interrelațiilor factorilor de risc [95].

Efectele TB asupra sarcinii pot fi influențate de mai mulți factori, inclusiv localizarea, extinderea și gradul de severitate al bolii, stadiul de avansare a sarcinii în momentul diagnosticului, starea de nutriție, starea sistemului imun și bolile concomitente ale mamei, răspândirea extrapulmonară a TB, coinfecția HIV și momentul de instituire a tratamentului [96, 130].

TB maternă netratată duce la creșterea mortalității neonatale, la reducerea greutății la naștere, la prematuritate și la creșterea complicațiilor în sarcină, inclusiv la o sporire de 4 ori a morbidității materne prin rate mai mari de avort, hemoragie post-partum, dificultăți la naștere și preeclampsie [67, 95].

TB crește mortalitatea în timpul sarcinii sau în post-partum, mai ales la femeile HIV-pozitive [34, 71, 84, 103, 176]. La femeile însărcinate, TB pulmonară sau extrapulmonară mărește riscul complicațiilor, care necesită spitalizare antenatală, inclusiv avorturile spontane [95, 103, 131, 133, 177]. Conform opiniei altor autori, TB extrapulmonară nu are niciun efect direct asupra evoluției sarcinii, preeclampsiei sau modului de naștere, însă este asociată cu sporirea morbidității

materne: recurențe și dizabilități [99], creșterea mortalității în cazurile de TB a sistemului nervos central și alte complicații [81, 91, 99].

Femeile însărcinate și cu TB sunt mult mai susceptibile de a avea copii prematuri (naștere între 28 și 37 de săptămâni de gestație), copii cu greutate mică la naștere (<2500 g) și cu scorul Apgar mic (≤ 6 la un minut după naștere). Acești nou-născuți au, de asemenea, un risc înalt de deces perinatal (născuți morți după 22 de săptămâni de gestație și în primele 7 zile de la naștere) [59, 133].

O creștere statistic semnificativă a morbidității neonatale și a incidenței rezultatelor negative obstetricale a fost demonstrată la gravidele cu TB, comparativ cu un grup de control, format din gravide fără această maladie. Riscul evenimentelor adverse crește în cazurile de TB pulmonară, comparativ cu TB extrapulmonară și în cazul tratamentului amânat [59].

Un studiu norvegian a evidențiat o frecvență mai mare de preeclampsie, hemoragie post-partum și naștere dificilă la mamele cu TB, comparativ cu grupul de control. Studiile ulterioare au relevat că TB pulmonară, dacă se asociază cu un diagnostic tardiv, crește morbiditatea obstetricală: preeclampsie, insuficiență respiratorie acută și naștere prematură [99].

Pentru femeile de vârstă reproductivă, TB este un factor de risc înalt de complicații în sarcină și la naștere: hipertensiune gestațională, avort spontan, ruperea prematură a pungii amniotice, insuficiență placentară cronică [27, 44, 95, 103, 109, 133].

Ratele mortalității infantile provocate de TB variază foarte mult între studii. Într-un studiu care a inclus 29 de cazuri de TB perinatală, mortalitatea infantilă a fost de 38% [103]. În alt studiu ce a cuprins 32 de copii născuți de 38 de mame cu MDR-TB, doar un copil a murit de pneumonie [103, 123].

Studiile sunt inconsistente privind și alte efecte adverse ale TB materne asupra copilului. Nu a fost nicio diferență în rezultate la sugarii născuți de mame tratate de TB în timpul sarcinii și de mame fără TB în SUA, de asemenea, nu au existat diferențe în complicațiile perinatale la femeile indiene cu limfadenită tuberculoasă și fără TB [103]. Cu toate acestea, la copiii născuți de mame indiene cu TB pulmonară sau extrapulmonară, alta decât limfadenita, a crescut riscul detresei fetale, greutății mici la naștere, prematurității și mortalității nou-născutului [76, 103]. Copiii născuți de mame cu TB-MDR în Peru au avut complicații similare, deși rata a fost comparabilă cu cea din populația generală [103, 123].

Rezultatele adverse perinatale sunt mai pronunțate la femeile cu TB avansată, cu diagnostic tardiv și cu tratament incomplet sau neregulat. Multe rapoarte recente din diverse țări ale lumii au sugerat că TB rămâne un pericol potențial pentru mamă, făt și nou-născut [43, 76].

TB în timpul sarcinii este asociată cu o creștere de 6 ori a numărului de decese perinatale, cu o creștere de 2 ori a morbidității perinatale și cu o rată a mortalității materne de 66 de cazuri la 1.000 de femei gravide infectate cu TB [132].

TB la gravide și la femeile în perioada post-partum cu HIV este deosebit de devastatoare, fiind asociată cu creșterea mortalității materne și a celei infantile, precum și cu transmiterea perinatală a infecției HIV [71, 84, 177].

Totodată, unele studii nu au documentat nicio diferență în rezultatele fetale între mamele cu TB și mamele neafectate de această maladie. Rezultatele contradictorii pot rezulta din diferențele în selectarea pacientelor, numărul de paciente incluse în studiu, diferențele metodologice în proiectarea studiului și capacitatea de a controla interacțiunea factorilor [95].

În pofida rapoartelor contradictorii, diagnosticarea și tratamentul timpuriu al TB în timpul sarcinii sunt importante. TB este încă un motiv de morbiditate și de mortalitate maternă semnificativă în timpul sarcinii și în post-partum, mai ales în contextul coinfecției cu HIV [105, 109, 125, 168, 190].

Până în prezent, mecanismele de dezvoltare a complicațiilor materne și a celor fetale la gravidele cu TB nu sunt studiate suficient [49].

Termenul "*TB perinatală*" cuprinde TB achiziționată în utero, intra-partum și în perioada timpurie de nou-născut. TB perinatală este clasificată în funcție de calea de infectare în *TB congenitală*, achiziționată în utero sau înainte de trecerea completă a fătului prin canalul de naștere, și *TB neonatală*, achiziționată la începutul vieții de la mamă sau de la alte persoane [26, 29, 76, 121, 147, 152].

TB netratată la gravide constituie un risc semnificativ de transmitere a afecțiunii nou-născutului, cu rezultate obstetricale și perinatale negative [29, 96, 103, 116, 147]. TB perinatală este extrem de rară, dacă mama nu este diagnosticată sau tratată eficient în sarcină [76, 92, 130, 157, 161, 177], și este, de obicei, fatală, dacă mama nu este tratată [92, 130, 147, 157]. Conform datelor OMS, mama nu mai este infecțioasă după 2-3 săptămâni de tratament [76, 130, 177].

Deși TB perinatală apare rar, într-un studiu realizat în Africa de Sud, transmiterea verticală a TB a fost constatată în 16% din cazuri, independent de statutul matern HIV [103, 133]. Rata de transmitere a TB de la mamă la copil este de 15%, iar a infecției HIV-1 – de 25-45% în primele trei săptămâni de la naștere [131]. În plus, circa 40% din copiii infectați și netratați în vârstă de până la 1 an dezvoltă TB în 1-2 ani, comparativ cu circa 25% din copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, cu cca 15% din adolescenții și cu cca 5-10% din adulții infectați [155].

În alt studiu, mamele care au transmis perinatal nou-născutului MT au fost diagnosticate cu TB în al doilea trimestru în 38% din cazuri, în al treilea trimestru – în 31% cazuri, iar post-partum – în 31% cazuri [133].

După cum am menționat anterior, conform datelor epidemiologice recente, numărul de gravide cu TB crește, fapt ce rezultă cu creșterea incidenței TB perinatale [83, 130, 116].

Diferența dintre TB congenitală și TB neonatală timpurie nu este, probabil, crucială, întrucât tabloul clinic, tratamentul și prognosticul imediat nu diferă, cu condiția că copilul și mama sunt investigați și tratați în mod adecvat [29, 121, 130, 131, 147]. Având în vedere deficiențele de diagnostic și supraveghere, în special în țările în curs de dezvoltare, este preferabil de utilizat termenul „*TB perinatală*”, care cuprinde formele congenitale, intra-partum și neonatale timpurii ale bolii [131].

Diagnosticul TB perinatale este dificil din cauza prezentării clinice nespecifice și gradului scăzut de conștientizare a bolii materne înainte de sarcină și de naștere, necesită un indice sporit de suspectare, o evaluare aprofundată obligatorie a mamei și a copilului pentru stabilirea diagnosticului, iar prognosticul depinde de diagnosticul timpuriu și de tratamentul aplicat în timp util [29, 98, 125, 152, 190, 192]. Mortalitatea în TB perinatală este mare, în permanentă creștere, și variază între 2% și 60%, în funcție de prezența altor factori, cum ar fi prematuritatea, coinfectia cu HIV etc. [92, 177].

Diagnosticul TB și al infecției latente de TB la sugari este bazat pe testul la tuberculină, pe radiografia toracică și alte investigații radiologice, dacă simptomele sunt sugestive [29, 92, 121, 177]. Din cauza sistemului imunitar imatur, testul la tuberculină este negativ la cel puțin 75-78% din nou-născuții infectați. Conform datelor altor savanți, testul inițial la tuberculină este pozitiv numai în 10-15% din cazuri. Sensibilitatea la tuberculină se dezvoltă de la 3 săptămâni până la 3 luni de la inhalarea MTB și rămâne pe toată durata vieții copilului [121, 155]. Astfel, testul la tuberculină repetat peste trei luni este deseori pozitiv [130, 177].

Dacă diagnosticul se stabilește imediat după nașterea copilului, nou-născutul și placenta sunt inspectate pentru a determina TB perinatală. În cazul suspectării TB perinatale, copilul este tratat empiric [121, 130].

Testul cutanat la tuberculină – injectarea intradermică a 2 TU (0,1 ml) de PD-RT23 – rămâne cea mai utilă metodă pentru diagnosticarea TB și a infecției latente cu TB la copii, adolescenți și maturi [57, 124, 134]. Rezultatele sunt evaluate la 48-72 de ore de la injectare prin măsurarea diametrului de solidificare în milimetri [127, 134].

Orice rezultat ≥ 10 mm la copiii fără vaccinare BCG sau ≥ 15 mm la cei vaccinați cu BCG este considerat rezultat pozitiv [127, 134]. Dacă la acești copii radiografia toracică este normală, este diagnosticată infecția latentă de TB și aplicată chimioprofilaxia [30, 134].

Alți autori consideră că o reacție de hipersensibilitate ≥ 10 mm la copiii cu vârsta sub patru ani (această grupă de vârstă este considerată cu risc înalt de diseminare) este considerată pozitivă, indiferent de statutul de imunizare. Totodată, un rezultat negativ al testului la tuberculină la sugari în niciun caz nu exclude posibilitatea existenței TB [155].

TB congenitală este definită ca TB la sugari cauzată de infecția în timpul vieții intrauterine sau înainte de finalizarea trecerii prin canalul de naștere [46, 58, 121, 147, 164]. TB congenitală cu adevărat, deși este rară, chiar și în zone endemice de boală este extrem de gravă și asociată cu complicații severe [46, 89, 116, 121, 147, 157] și cu mortalitate perinatală mare, inclusiv la nou-născuții cu tratament adecvat [67, 89, 114, 121, 126, 147]. Mortalitatea generală în TB congenitală este de 35-50% [26, 48, 67, 92, 126, 147] la mamele fără tratament și de 20-22% la cele cu tratament aplicat în timp util [27, 67, 121, 126, 147]. Întârzierea diagnosticului și absența tratamentului condiționează creșterea semnificativă a mortalității nou-născuților [58, 96, 121, 147, 161].

Incidența TB congenitale nu este cunoscută exact. Există trei moduri de infectare: ingerarea fetală de lichid amniotic infectat, aspirația fetală de lichid amniotic infectat și infectarea hematogenă prin intermediul venei ombilicale [26, 89, 98, 130, 147].

În 1935, Beitzke a definit criteriile de diagnostic pentru TB congenitală, iar în 1994, Cantwell și colab. au propus criterii modificate. Criteriile de diagnostic al TB congenitale, pentru a o distinge de TB dobândită postnatal, includ leziunea tuberculoasă (de exemplu, infiltrate pe radiografia toracică sau granuloame) și cel puțin unul dintre următoarele semne: a) debut în prima săptămână de viață; b) prezența unui complex TB primar în ficat, plămân sau intestin; c) infecția placentei sau a tractului genital matern; d) excluderea transmiterii postnatale printr-o investigație detaliată a tuturor contactelor, inclusiv a personalului spitalicesc [46, 67, 116, 129, 156, 147].

Uneori, TB congenitală poate fi dificil de distins de alte infecții neonatale sau congenitale, care prezintă simptome similare nespecifice în primele 2-3 săptămâni de viață. Aceste simptome includ: hepatosplenomegalie (76%), detresă respiratorie (72%), febră (48%), limfadenopatie (38%), distensie abdominală (24%), letargie și iritabilitate (21%) [46, 67, 83, 126, 130, 177].

Ficatul și plămânii sunt două localizări ale TB congenitale implicate cel mai frecvent [26, 46, 90]. Nou-născuții pot prezenta și alte forme (extrapulmonare) de TB congenitală cu tablou clinic neobișnuit: cu afectarea măduvei spinării, limfadenopatie mediastinală, afectare cutanată, ascită, ascită și peritonită [22, 23, 46, 90].

Diagnosticul de TB congenitală este dificil și necesită o suspectare mai atentă, deoarece lipsește specificitatea simptomelor, care pot fi prezente în sepsisul bacterian și în alte infecții, fapt ce poate duce la diagnosticarea greșită de pneumonie sau sepsis neonatal. De obicei, există implicare multisistemică și, în cele mai multe cazuri, nu este cunoscut statutul de infecție al mamei sau investigațiile prenatale sunt normale [90, 92, 130, 147, 161, 164]. Diagnosticarea timpurie a TB congenitale este critică pentru inițierea promptă a tratamentului și prevenirea transmiterii nosocomiale [22, 147, 152].

Patel și DeSantis [126], după revizuirea rapoartelor de caz publicate, au recomandat ca TB congenitală să fie luată în considerare în diagnosticul diferențial la nou-născuții care au: 1) pneumonie rezistentă la tratament sau evoluție agravantă a pneumoniei, mai ales în regiunile cu rate ridicate de TB; 2) simptome nespecifice, însă mama a fost diagnosticată cu TB; 3) limfocitoză mare în lichidul cefalorahidian, fără identificarea unui agent patogen bacterian; 4) febră și hepatosplenomegalie [126].

După cum am menționat anterior, TB congenitală este o complicație rară cu infecție tuberculoasă in utero. Riscul de transmitere postnatală a TB este semnificativ mai mare [155] și TB la nou-născuți este, deseori, dobândită după naștere [27, 145].

TB postnatală poate fi achiziționată în patru moduri: 1) prin inhalarea picăturilor infectate; 2) prin ingerarea picăturilor infectate; 3) prin ingestia laptelui infectat și 4) prin contaminarea pielii sau a membranelor mucoase traumatizate [59, 62].

Așadar, TB maternă este o afecțiune perinatală cu risc înalt. Rezultate negative perinatale sunt constatate în cazurile cu diagnostic tardiv de TB, tratament incomplet și neregulat al TB și leziuni pulmonare avansate [33, 138]. Pentru obținerea rezultatelor perinatale bune, sunt necesare diagnosticul timpuriu și tratamentul TB aplicat în timp util, preferabil înainte de sarcină, supravegherea medicală periodică și îngrijirea perinatală bună pentru mamele cu TB. Tuberculoza maternă, în primul rând printre femeile infectate cu HIV, este indicația principală pentru screeningul TB la nou-născuți [26, 33].

TB perinatală este o boală extrem de gravă și potențial fatală. Dacă există un index mare de suspectare a existenței bolii la copii și tratamentul este timpuriu și agresiv în conformitate cu protocolul, prognosticul TB perinatale este bun. Este necesar de a acorda o atenție sporită gravidelor din categorii socioeconomice joase și imigranților din țările endemice, care au o probabilitate de existență a TB active sau latente [26, 61, 130].

Efectele TB asupra complexelor placentare. Prezența TB active la gravidă poate fi considerată un factor de risc de dezvoltare la făt a hipoxiei intrauterine și a encefalopatiei de geneză hipoxică la nou-născut. Acest fapt, probabil, este determinat de dereglarea angiogenezei

vilozităților placentare pe fondul tuberculozei. Factorii de bază în afectarea placentelor au fost hipoxia și intoxicația tuberculoasă endogenă [101].

După cum se cunoaște, vilozitățile coriale sunt elemente esențiale în asigurarea troficii 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) [101, 204, 205].

Dezvoltarea fătului este, în mare măsură, determinată de morfologia și funcționarea sistemului mamă – placentă – făt. Posibil, bacilemia tuberculoasă în timpul sarcinii poate infecta placentă sau tractul genital matern. Examinarea histologică a placentei determină inflamație granulomatoasă, cu prezența bacililor acidoalcoolo-rezistenți, la colorație Ziehl-Neelsen [48].

Un studiu experimental recent a constatat modificări patologice în vasele placentare la șoareci, fapt care sugerează că infecția tuberculoasă este însoțită de tulburări și de reducerea numărului de vase sangvine placentare maternel și fetale, de modificări și tulburări distructive și reacții compensatorii, care duc la hipotrofie fetală [49].

TB și coinfectia HIV în timpul sarcinii. Interacțiunile complexe cu infecțiile cu HIV și TB pot fi amplificate în prezența sarcinii – o altă condiție potențial stresantă. Gravidele infectate sunt supuse unui risc mai mare, deoarece starea fiziologică a sarcinii poate compromite și mai mult statutul imun deja epuizat [174]. Ratele de infectare cu HIV la gravide variază de la 1% sau mai puțin până la peste 40% în diferite țări [105].

HIV și TB sunt legate inextricabil. Femeile însărcinate și cu HIV au un risc mai mare de dezvoltare a TB, cu influență negativă asupra rezultatelor maternel și perinatale [71, 84, 96, 174, 185]. Efectul coinfecției TB/HIV este mai nociv în timpul sarcinii, poate mări semnificativ mortalitatea (deces în timpul sarcinii sau în primele 42 de zile după naștere [91]) și morbiditatea maternă [96, 109, 128, 174]. Peste 50% din cazurile de mortalitate maternă la gravidele cu TB sunt cauzate de coinfecția cu HIV [96, 131]. TB este responsabilă pentru mai mult de 25% din cazurile de decese la persoanele care au HIV [185].

Printre pacientele infectate cu HIV și cu TB-MDR activă, mortalitatea constituie 80-90%, cu o speranță de viață extrem de mică [117]. Spectrul de medicamente antiretrovirale disponibile pentru utilizare în sarcină este limitat. Nu există studii și date cu privire la modul de afectare a sarcinii de interacțiunea TB cu HIV [96, 131].

Coinfecția TB/HIV provoacă circa 10,3% din decesele maternel în spitalele din Africa de Sud [131, 132]. Circa 20% din decesele maternel asociate cu HIV s-au datorat complicațiilor TB.

Copiii de la femeile cu HIV au de 24 de ori mai multe riscuri de a avea TB neonatală: incidența generală a TB a fost de 1596 de cazuri la 100.000 de sugari infectați cu HIV și de 65,9 cazuri la 100.000 de sugari neinfecțați cu HIV [73].

În alt studiu recent cuprinzând 50 de nou-născuți de mame cu TB confirmată sau suspectată (inclusiv 60% cu HIV), în 16% din cazuri s-a confirmat TB neonatală. Mortalitatea generală neonatală a fost de 10%, iar mortalitatea maternă – de 5%. Toate decesele materne au fost asociate cu TB, în timp ce TB a contribuit doar la un deced neonatal [33].

Mortalitatea perinatală, RCIUF și greutatea scăzută la naștere sunt mai frecvente în rândul femeilor cu coinfecția TB/HIV, comparativ cu cele cu monoinfecție HIV sau TB [103, 133, 143]. Sugarii femeilor HIV-pozitive au o prevalență înaltă a infecției cu TB, iar cei care au dezvoltat TB în primul an prezintă un risc mai mare de deced și un risc de 2,51 ori mai frecvent de a fi infectați cu HIV, comparativ cu copiii născuți de mame doar cu HIV [103].

În general, managementul coinfecției TB/HIV rămâne complex și există încă multe probleme nerezolvate [71, 80, 109]. Datele unei metaanalize de amploare sugerează că durata de cel puțin opt luni de tratament zilnic cu rifampicină în perioada inițială și de tratament concomitent antiretroviral poate fi asociat cu rezultate mai bune [80]. Coinfecția TB/HIV face schemele de tratament mai problematice, din cauza posibilității unor interacțiuni medicamentoase și creșterii globale a frecvenței reacțiilor adverse legate de tratament [59, 71].

Date recente arată că administrarea tratamentului profilactic cu izoniazidă la copiii infectați cu HIV este benefică pentru prevenirea mortalității. Profilaxia cu izoniazidă reduce mortalitatea și incidența TB cu circa 70% la copiii cu HIV. Impactul asupra mortalității a fost evident în toate formele clinice ale afecțiunii, grupele de vârstă și gradele de supresie imunitară [193].

Așadar, TB predispune gravidele la un risc mai mare de a avea copii mici conform termenului de gestație, copii cu greutate mică la naștere, copii născuți prematur. Mai mult decât atât, mortalitatea perinatală este de aproximativ cinci ori mai mare la femeile cu TB. Aceste efecte adverse perinatale sunt mai pronunțate la femeile cu TB netratată sau avansată, diagnosticată târziu și tratată incomplet sau neregulat, asociată cu infecția HIV [76].

1.3. Metode de diagnostic al tuberculozei la gravide

TB în stadiu timpuriu, TB la gravide, TB extrapulmonară, TB asociată cu infecția HIV, TB la copii și TB-MDR sunt deosebit de problematice pentru diagnostic și tratament [24, 39, 64, 84, 88, 149]. Diagnosticul prompt și exact al TB stabilit precoce la gravide are o importanță mare

nu doar pentru controlul răspândirii afecțiunii în organism, dar este esențial și pentru a preveni mortalitatea și morbiditatea mamei și a nou-născuților, în special la femeile infectate concomitent cu HIV [28, 29, 66, 77, 163].

Diagnosticul TB active la gravide este similar cu cel al altor pacienți, cu avertismentul că un procent semnificativ de femei însărcinate cu TB vor avea simptome minime, nespecifice, similare cu cele din sarcină sau atipice [28, 29, 107, 118, 141, 144] și necesită un indice înalt de suspectare [29, 48, 66, 107, 118, 141]. Diagnosticul TB pulmonare la gravide este, de asemenea, complicat de amânarea frecventă a radiografiei toracice, legată cu sarcina și cu rata ridicată a alergiei la tuberculină [29, 107, 118, 144, 190]. Grație protecției abdomenului și dozelor mai mici de radiații, necesare la momentul actual pentru a obține o radiografie, expunerea fătului este considerată neglijabilă [141, 190].

Cele mai bune rezultate materne și fetale sunt obținute la femeile cu TB diagnosticată și tratată până la sarcină sau cât mai devreme în sarcină, comparativ cu pacientele cu TB netratată [115, 175].

Diagnosticul TB în timpul sarcinii poate fi o problemă, deoarece simptomele nu sunt specifice, pot fi inițial atribuite sarcinii, iar greutatea normală obținută în timpul gestației poate masca temporar pierderea în greutate [66, 76, 93, 114, 130, 144]. Prezentarea atipică poate duce la o diagnosticare greșită sau o întârziere în diagnostic, cu rezultate negative materne și perinatale, inclusiv decese [36, 59, 81, 110]. Mai mult, TB la gravide este frecvent extrapulmonară, cu puține simptome [59, 81].

O întârziere între debutul simptomelor și diagnostic are loc regulat, din motivul absenței istoricului de expunere la TB sau a istoricului bolii în sine, a tabloului clinic cu simptome mai puține din cauza supresiei imune, naturii nespecifice a simptomelor la prezentare, de multe ori în stadiu incipient, testului cutanat cu tuberculină frecvent negativ la gravidele cu TB, chiar și la cele cu expunere recentă la TB, reticenței de a efectua radiografia toracică și indicelui redus de suspectare, dar și din cauza resurselor limitate din țările în care această afecțiune este frecventă [48, 66, 118, 142, 177]. Cele mai frecvente motive pentru tergiversarea diagnosticului sunt prezentarea cu întârziere (52%), tabloul clinic nespecific (38%) și complianța slabă a pacientelor (10%) [82, 142].

Diagnosticul clinic este posibil numai în prezența bolii active. Cu toate acestea, de la 1/2 până la 2/3 din numărul gravidelor cu TB sunt asimptomatice, probabil din cauza unei infecții latente. Caracteristicile clinice ale TB sunt aceleași la gravide și la negravide. Pentru a diagnostica TB în timpul sarcinii, este necesar de a obține istoricul de expunere la persoanele cu tuse cronică sau vizite recente în zonele endemice cu TB. Este esențială estimarea cu precauție a tabloului

clinic, similar cu cel al femeilor neînsărcinate, și care poate fi nespecific în timpul sarcinii [66, 96, 128].

Aceste simptome sunt: tusea cronică cu durată de peste trei săptămâni (74-90%), pierderea progresivă în greutate (35-41%), subfebrilitatea trenantă (30%), fatigabilitatea (6-30%), hemoptizia (19%) și transpirațiile nocturne (35%) [34, 67, 117, 128, 131]. Circa 20% din gravidele cu TB sunt asimptomatice, cu radiografii anormale [96, 145]. Ar putea fi, de asemenea, un istoric de tratament inefficient cu antibiotice [96].

Într-un studiu realizat în Africa de Sud printre gravide, 22,6% dintre acestea au raportat o tuse ≥ 2 săptămâni, 26,7% – producere de spută, 35,9% – tuse ≥ 2 săptămâni, cu sau fără producere de spută, 22,6% – febră, 12,8% – transpirații, 57,4% – pierderi în greutate, iar 61,2% – lipsă de adaos în greutate. Analiza bivariată a constatat că infecția HIV, scăderea în greutate și lipsa adaosului în greutate au fost semnificativ asociate cu TB pulmonară [68].

Multe studii au documentat beneficiul folosirii unuia sau mai multe simptome majore ale TB (tuse mai mult de două săptămâni, tuse cu sau fără producere de spută, hemoptizie și transpirații nocturne) sau două ori mai multe simptome minore (dispnee, subfebrilitate trenantă, dureri toracice, pierdere în greutate, inapetență sau fatigabilitate) ca succesiuni de diagnostic al TB, deși sensibilitatea și specificitatea variaua [63, 179, 181, 182, 183, 184].

În Tanzania, cele mai frecvente simptome de TB la gravide au fost grețurile și anorexia. Multe țări cu TB endemică au și o mare prevalență a infecției HIV, care maschează simptomele și cauzează simptome atipice [84, 103].

În pofida tabloului clinic complex, OMS recomandă screeningul periodic pentru TB activă tuturor persoanelor cu HIV și administrarea tratamentului în TB activă sau a tratamentului preventiv cu izoniazidă pentru a atenua morbiditatea, mortalitatea și transmiterea TB. OMS recomandă utilizarea algoritmului din următoarele simptome: tuse de orice durată, febră, transpirații nocturne și pierderea în greutate [5, 84, 109, 125, 173, 185]. Sensibilitatea generală a acestui complex de simptome a fost de 78,9%, iar specificitatea – de 49,6%. Absența simptomelor are o valoare predictivă negativă de 90,0-97,7%, ca și la femeile în perioada peri-partum – de 99,3%, dar sensibilitate slabă și valoare predictivă pozitivă. Adăugarea radiografiei toracice anormale la acest algoritm crește sensibilitatea cu 11,7% (de la 78,9% până la 90,6%), însă reduce specificitatea cu 10,7% (de la 49,6% până la 38,9%) [65].

Cu toate acestea, unii savanți pun sub semnul întrebării valoarea screening-ului sistematic la gravide în regiunile cu prevalență HIV scăzută, deoarece randamentul TB la acest grup a fost foarte scăzut [166].

Pentru confirmarea TB sunt implicate teste de diagnostic de diferit grad de sensibilitate și specificitate: radiografia, microscopia, cultura, histopatologia și testarea la tuberculină [51, 66, 128, 170, 186].

Femeilor simptomatice (cu simptome sugestive pentru TB) și femeilor asimptomatice cu contacte recente cu persoane cu TB sau cu afecțiuni ce predispun la TB, li se recomandă un test cutanat cu tuberculină și o radiografie toracică ecranată, care prezintă un risc minim pentru făt. Cu toate acestea, dacă nu există o urgență, radiografia trebuie evitată în săptămânile 10-17 – perioadă de cea mai mare sensibilitate a sistemului nervos central [59, 103, 140, 156].

Testul cutanat la tuberculină (testul Mantoux) este un test sigur, dar aproximativ, în timpul sarcinii [29, 51, 62, 96, 107], nu are efecte negative asupra mamei sau a fătului. Rapoartele mai vechi au constatat diminuarea sensibilității la tuberculină (reducerea semnificativă a imunității mediate celular) în timpul sarcinii, iar studiile recente nu au relevat diferențe semnificative printre gravide și negravidă [96].

Reactivitatea testului cutanat la tuberculină indică o infecție tuberculoasă și poate contribui la diagnosticarea afecțiunii în rândul persoanelor cu prevalență scăzută a infecției [19, 25, 87]. Deoarece aproximativ 10% dintre femeile imunocompetente și 40% dintre femeile HIV-infectate cu TB activă au un test cutanat la tuberculină negativ, aceasta nu trebuie să excludă posibilitatea prezenței afecțiunii active. În cazul testului cutanat la tuberculină pozitiv, este necesară o radiografie toracică cu protecție adecvată, care va limita expunerea fătului la radiații [107, 140, 144].

Radiografia toracică, necesară tuturor pacienților cu tuse cronică, este un examen sensibil în diagnosticul TB pulmonare, dar cu o specificitate scăzută, în special la persoanele infectate cu HIV [25, 77, 87, 122, 149].

Deoarece majoritatea cazurilor de TB simptomatică prezintă simptome pulmonare, radiografia toracică este elementul central în evaluarea imagistică și în diagnosticul clinic [29, 39, 117, 122, 149]. Introducerea radiografiei digitale a îmbunătățit calitatea imaginii și facilitează stocarea și partajarea imaginilor. Tomografia computerizată și imagistica pulmonară prin rezonanță magnetică sunt utile în clarificarea unor semne care induc în eroare specialiștii [39, 149].

În timpul fazei primare a bolii, anomaliile radiografice sunt: consolidarea pulmonară (50%), cavitație (29%), limfadenopatie hilară sau mediastinală (35%), diseminarea miliară (6%) și o radiografie toracică normală (15%). În faza postprimară a TB, anomaliile radiografice frecvente includ: densități parenchimatoase exsudative sau fibroproductive (100%), predominant în segmentele apicale și posterioare ale lobului superior (91%), cavitație (45%) cu

răspândire bronhogenică a bolii (21%), fibroză pulmonară marcată (29%), pleurezie (18%) și emfizem (4%) [117].

Diagnosticul imagistic radiografic în timpul sarcinii și al alăptării poate fi efectuat în prezența indicațiilor absolute sau după estimarea riscurilor și a beneficiilor materne și fetale, în cazul în care avantajele sunt mai mari decât riscurile [171, 172]. Actualmente, imagistica pulmonară prin rezonanță magnetică, fiind o metodă fără expunere la radiații, cu o rezoluție de contrast excelentă și care poate furniza informații suplimentare, comparativ cu alte modalități, este o alternativă a radiografiei toracice și a tomografiei computerizate pentru gravidele cu TB pulmonară [39, 150].

Confirmarea **bacteriologică** este ”standardul de aur” pentru diagnosticarea TB. Evaluarea diagnosticului TB pulmonare, cea mai frecventă formă de afecțiune (circa 71-80%), include microscopia sputei [25, 29, 77]. Examenul sputei se recomandă și tuturor femeilor cu HIV [66, 179].

Microscopia sputei pentru identificarea bacililor acido-rezistenți rămâne piatra de temelie a diagnosticului de laborator pentru persoanele suspectate de TB, inclusiv la gravide. Sunt necesare trei probe de spută: pentru frotiu, cultură și testul de rezistență la medicamente [29, 62, 96]. Metoda oferă un diagnostic imediat cu mare specificitate și este deosebit de importantă din patru motive: a) este cea mai rapidă metodă de diagnostic al TB; b) depistează cea mai probabilă sursă de infecție; c) în rândul persoanelor HIV-negative, identifică persoanele care posedă cel mai mare risc de moarte din cauza bolii; d) este cea mai rapidă metodă de monitorizare a răspunsului la tratament [53]. Microscopia fluorescentă cu iluminare a fost recent introdusă pentru a îmbunătăți diagnosticul [62, 96].

Diagnosticul definitiv de TB pulmonară se face prin confirmare bacteriologică – detectarea directă a MT în **cultura** unui specimen de la pacient (spută, lichid de lavaj bronhoalveolar sau țesut). Cultura tradițională a MT în mediul Lowenstein-Jensen poate dura 3-8 săptămâni pentru a obține un rezultat. Metoda este utilă în cazurile de suspectare de diagnostic, în populații cu incidență scăzută de TB și în managementul TB rezistente la medicamente [29, 77, 96].

Creșterea alarmantă a frecvenței TB-MDR, apariția la nivel mondial a TB-XDR, documentarea transmiterii nosocomiale, mortalitatea rapidă în TB-MDR și TB-XDR cu coinfecția HIV demonstrează complexitatea și dificultățile în gestionarea co-infecției la femeile gravide și subliniază urgența elaborării metodelor noi de diagnostic rapid și tratament eficient [18, 72, 88, 139, 146, 187]. Acum, concomitent cu metodele convenționale existente de diagnostic microscopice, microbiologice, alergologice (proba Mantoux) [29, 47, 96, 141, 147, 159, 180], sunt

disponibile metode noi serologice (testul de eliberare de interferon gamma – Quantiferon TB Gold și T-SPOT.TB), care pot oferi o specificitate mai mare pentru reactivarea infecției latente în grupele cu risc foarte înalt [47, 124, 141, 147, 159, 180], și metode molecular-genetice de diagnostic rapid al TB, precum testele de amplificare a ADN-ului (Xpert MTB/RIF) [20, 122, 125, 149, 163, 180], și metodele molecular-biologice (PCR, teste de hibridizare a monocatenelor de AND, teste de secvențiere a ADN-ului) [29, 96, 147, 180].

Testul Xpert MTB/RIF posedă o sensibilitate înaltă și o specificitate excelentă, este o metodă rapidă, cu rezultate disponibile în câteva ore sau într-o zi, cu performanță excelentă pentru diagnosticul TB pulmonare și extrapulmonare [77, 94, 125, 137, 149, 180]. Ghidul OMS recomandă insistent utilizarea testului Xpert MTB/RIF la pacienții cu TB și, ca test inițial de diagnostic, la adulții și copiii cu suspectare de TB-MDR sau cu TB asociată cu HIV [94, 125, 137, 141, 149, 180]. Mai multe studii au confirmat fezabilitatea și utilitatea implementării testului de diagnostic molecular rapid pentru TB. Xpert MTB/RIF a demonstrat o performanță bună pentru toate formele de TB dificil de diagnosticat [94, 137].

Examenul **histopatologic** al specimenului tisular este important în confirmarea diagnosticului mai multor forme de TB extrapulmonară.

Totuși, din cauza lipsei laboratoarelor performante cu metode standardizate de diagnosticare, la nivel mondial sunt depistați doar 12% dintre pacienții cu TB-MDR și o rată și mai mică de persoane cu TB-XDR [187].

Femeile însărcinate și cu tuberculoză trebuie testate pentru HIV, deoarece există o incidență mai mare de TB extrapulmonară și TB-MDR în această grupă de pacienți. Examinarea placentei contribuie, de asemenea, la depistarea TB la mamă [62].

Așadar, 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 femeilor gravide, a dificultăților relative de acces la biopsia organelor afectate, în special în bolile extrapulmonare. O suspectare înaltă și investigarea timpurie pentru TB în timpul sarcinii contribuie la o identificare mai bună a acestei maladii [76, 129].

1.4. Tratamentul și profilaxia tuberculozei la gravide și la parturiente

Actualmente, depistarea și tratamentul TB se realizează în conformitate cu ghidul de tratament al TB recomandat de OMS [16, 118, 136] și Protocoalele clinice naționale [19, 29, 30, 31, 118, 136]. Mai mult, tratamentul acestei maladii (ambele faze) poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu [19].

Scopul general al tratamentului TB include: 1) vindecarea fără recidivă a pacientului; 2) prevenirea progresării TB latente, în special la femeile cu HIV, 3) prevenirea progresării afecțiunii dezvoltate sau a apariției complicațiilor, 4) evaluarea noilor agenți/regimuri de tratament pentru MDR-TB și 5) minimizarea transmiterii MT altor persoane. De tratamentul reușit al TB beneficiază atât pacientul, cât și comunitatea în care se află acesta. Tratamentul TB necesită o abordare multidimensională și decurge cu succes într-un cadru cuprinzător, care abordează aspecte clinice, culturale, economice și sociale relevante pentru pacient [70, 110, 112, 124, 128, 149].

Eficiența tratamentului, schema și preparatele folosite depind de starea bolii: TB este latentă sau activă, cu sau fără rezistență la medicamente [87, 99, 106, 107, 112, 120, 179]. Există patru regimuri recomandate pentru tratarea pacienților cu TB cauzată de microorganisme sensibile la medicamente. Fiecare regim include *faza inițială intensivă*, care are drept scop distrugerea activă a bacililor în creștere și a celor semilatenți, urmată de *faza de continuare*, care elimină cea mai mare parte a bacililor reziduali, reduce eșecurile și recidivele [66, 69, 87, 99, 141].

Chimioterapia TB include două tipuri de medicamente: medicamente *de primă linie*, în general eficiente și relativ sigure, și medicamente *de linia a doua* – mult mai eficiente, dar cu potențial mai mare de toxicitate [25, 59, 69, 111].

Regimul DOTS (tratament observat direct, curs scurt) crește complianța pacientului. Folosirea acestei abordări a tratamentului scade semnificativ numărul de cazuri de TB [87, 136, 144]. Implementarea pe scară largă, în anii 1990, a strategiei DOTS a contribuit la ameliorarea controlului global al TB [87, 136, 179].

Strategia DOTS este aplicată din anul 2001 ca politică de stat în controlul și tratamentul TB. În prezent, peste 180 de țări, ce constituie 60% din populația globului, au recunoscut strategia DOTS ca politică de stat în controlul și tratamentul TB. În Republica Moldova, din anul 2005, este aplicată strategia DOTS plus.

Scurtarea duratei tratamentului pentru persoanele cu TB sensibilă la medicamente sau rezistentă la medicamente este o prioritate globală de cercetare. Utilizarea medicamentelor antituberculoase noi în regimurile de durată mai scurtă ar putea îmbunătăți aderarea pacienților la tratament, promovând controlul infecției și o gestionare mai bună a maladii [69, 136].

Tratamentul gravidelor. Date adecvate de evaluare a siguranței, a tolerabilității și a rezultatelor tratamentului pe termen lung la gravide și femei în perioada post-partum cu TB lipsesc, în special pentru persoanele HIV-pozitive și cu tratament antiretroviral. Cu toate acestea, beneficiile tratamentului în timpul sarcinii depășesc riscurile potențiale pentru gravidă și făt [51, 66, 103, 156, 175, 177].

Managementul eficient al TB în timpul sarcinii este un proces multidisciplinar, care implică medicul-obstetrician, medicul-pediatru, medicul-ftiziatru, medicul de laborator și specialistul în sănătatea publică [119].

O gravidă cu TB activă trebuie să înceapă chimioterapia imediat, indiferent de vârsta gestațională [62, 175]. Prezența sarcinii influențează foarte puțin tratamentul maladiei: indicațiile pentru tratamentul TB active la o femeie însărcinată sunt aceleași ca și pentru o femeie negravidă [30, 66, 156, 175]. Singura excepție este streptomicina, care trebuie evitată în timpul sarcinii din cauza ototoxicității pentru făt [66, 109, 178]; 1 din 6 copii (17%) dezvoltă deficiențe de auz (surditate congenitală) sau vestibulare [30, 59, 62, 76, 141, 144]. Multe centre medicale nu utilizează și nu recomandă acest medicament în timpul sarcinii [59, 96, 99, 144, 145].

Rifampicina, izoniazida, pirazinamida și etambutolul sunt preparatele de primă linie pentru tratamentul TB la gravide [30, 76, 107, 117, 131, 141] timp de 6 luni, iar pentru pacientele imunodeprimate – 12 luni [30, 17]. Aceste preparate, administrate în doze normale, deși traversează placenta, nu au efecte teratogene [62, 96, 107, 131]. Datele disponibile nu sugerează efecte semnificative adverse materno-fetale și afectarea farmacocineticii medicamentelor cu necesitatea ajustării dozei în timpul sarcinii [21, 96, 131].

În ultimul timp, este tot mai populară administrarea pirazinamidei în perioada gravidității, deși date detaliate despre teratogenitate nu sunt disponibile în literatura de specialitate [96, 131]. Tratamentul se realizează prin utilizarea schemei DOTS, care presupune administrarea pentru cel puțin șase luni a combinației de remedii antituberculoase disponibile. Această combinație include obligatoriu izoniazida și rifampicina, susținute de etambutol și pirazinamidă [25, 69, 96, 109].

Tuberculoza este, în cele mai multe cazuri, o boală vindecabilă. Pacienții cu TB și MT sensibile la medicamente, care respectă pe deplin regimul de tratament cu combinații de medicamente de primă linie, în șase luni se vindecă aproximativ în 80-90% din cazuri. Utilizarea acestor medicamente antituberculoase de primă linie la gravide, administrate în doze adecvate, este sigură pentru mamă și făt și ameliorează rezultatele materne și cele neonatale [109, 190].

Isoniazida în doză de 300 mg/zi este sigură în timpul sarcinii, chiar și în primul trimestru, deși poate traversa placenta. Au fost raportate o incidență de 1% a anomaliilor la nou-născuții de mame tratate cu izoniazidă și o incidență de 1,2-6% a malformațiilor fetale în populații mai mari [25, 59, 62, 96, 145].

Totuși, gravidele trebuie urmărite, din cauza unei posibilități de hepatotoxicitate [1, 51, 96, 99, 144, 145] sau a neuropatiei periferice induse rareori de izoniazidă [62, 103]. Pentru a preveni neuropatia periferică, femeilor însărcinate care primesc izoniazidă le este recomandată suplimentarea tratamentului cu 25-50 mg/zi de piridoxină (vitamina B₆) [59, 62, 96, 99, 144, 145].

Rifampicina, următorul remediu important în tratamentul TB, se administrează în doză de 600 mg/zi, este considerată sigură pentru gravide, deși poate avea un risc mare de tulburări hemoragice la nou-născuți [25, 62, 96, 145]. Din această cauză, unii experți recomandă vitamina K pentru nou-născuții de mame care au folosit rifampicină [103]. Rata malformațiilor congenitale la acești copii este de 0-3,35%. Conform unor surse, rifampicina nu este recomandată femeilor gravide [59].

Etambutolul, utilizat în doză standardizată de 15 mg/kg în timpul sarcinii, nu provoacă complicații. Malformațiile sunt raportate cu o incidență de 2%. Dozele mari de etambutol sunt asociate cu nevrită retrobulbară la adulți, dar nu au fost raportate complicații la nou-născuții mamelor care au folosit etambutol [59, 62, 96, 99, 144, 145].

Pirazinamida în timpul sarcinii (20-30 mg/kg) este recomandată în prezent de multe organizații internaționale. Nu există rapoarte despre evenimente adverse semnificative în utilizarea acestui medicament pentru tratamentul TB la gravide ca parte a regimului standardizat de tratament [25, 59, 96, 99, 144]. Pirazinamida este indicată gravidelor cu meningită tuberculoasă, coinfecție HIV și în cazurile suspectate de rezistență la izoniazidă [96].

Copiii alăptați de mame cu tratament antituberculos trebuie monitorizați pentru icter, care poate sugera hepatită indusă medicamentos, și pentru dureri articulare, ce rezultă din hiperuricemia indusă medicamentos [96].

Astfel, tratamentul gravidelor cu TB activă trebuie să includă izoniazidă și rifampicină, suplimentate cu etambutol în cazurile rezistente. Pirazinamida nu se recomandă în mod obișnuit. Tratamentul trebuie să continue timp de nouă luni [144].

Diagnosticarea rapidă și tratamentul aplicat la timp în caz de TB în timpul sarcinii îmbunătățesc rezultatele obstetricale și cele perinatale, ameliorează esențial rezultatele pentru mamă și copil [109, 132, 155]. OMS, în temeiul unei baze solide de dovezi, recomandă integrarea îngrijirilor TB/HIV în serviciul prenatal și în screeningul TB la toate gravidele din zonele cu prevalență înaltă a HIV [178, 181, 182, 183, 184, 188]. Utilizarea serviciilor de îngrijire postnatale pentru screeningul și detectarea TB, îndeosebi în țările cu resurse limitate, de asemenea este acceptabilă și fezabilă [118, 194].

Managementul coinfecției TB/HIV în timpul sarcinii este complicat și complex. În pofida căutării unui regim optim de tratament pentru femeile însărcinate cu coinfecție TB/HIV, acestea ar trebui tratate pentru ambele afecțiuni cu medicamente antituberculoase și antiretrovirale [64, 87, 103, 107, 188].

Așadar, tratamentul TB active este eficient, esențial și trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului. Tratamentul nu trebuie suspendat în cazul apariției sau descoperirii

sarcinii după inițierea acestuia. Având în vedere siguranța generală a medicamentelor de primă linie și potențialul rezultatelor materno-fetale bune cu tratament prompt și eficient, nu există niciun temei pentru a recomanda avortul terapeutic [59, 175]. Totuși, unii autori recomandă avortul terapeutic în primul trimestru de sarcină, asociat cu TB, în următoarele indicații terapeutice principale: TB pulmonară progresivă în ultimele 12 luni; evoluția pleureziei TB sau pleurezie TB recentă; TB stabilizată, dacă sarcina apare sub 18 luni de la nașterea anterioară sau femeia prezintă insuficiență respiratorie; TB fibro-cavernoasă; TB cirotică diseminată sau răspândită, complicată cu insuficiență cardiopulmonară; TB în combinație cu diabetul zaharat; TB activă a coloanei vertebrale și a pelvisului, în special cu formarea unui abces sau a unei fistule; TB articulațiilor șoldului, genunchiului, gleznei; TB renală bilaterală, cu semne de insuficiență renală cronică; TB pulmonară primar depistată (caz nou), cu tendință de progresare; toate formele de TB care necesită tratament chirurgical; TB-MDR [110, 198].

În alte situații, întreruperea sarcinii nu numai că nu ameliorează starea de sănătate a femeilor, ci, dimpotrivă, agravează boala de bază. Acest lucru este valabil mai ales pentru formele acute și subacute de TB diseminată, meningită tuberculoasă. În cazul indicației, întreruperea sarcinii trebuie efectuată la începutul sarcinii (8-12 săptămâni) pe fundalul terapiei antituberculoase. Avortul terapeutic mai târziu este imposibil, deoarece, de regulă, provoacă exacerbară și progresarea TB. După întreruperea sarcinii, femeile pot fi gravide nu mai devreme de 2-3 ani [198].

Tratamentul nou-născuților. Tratamentul timpuriu, înainte de naștere, al mamei cu TB este cel mai bun mod de prevenire a TB congenitale [108, 130, 147]. TB perinatală este, de obicei, fatală dacă nu este tratată [121, 132, 147, 177, 194]. Deoarece TB la copil poate fi mai frecvent diseminată și are un prognostic foarte sumbru dacă rămâne netratată, este esențial ca acesta să se înceapă adecvat îndată ce diagnosticul este suspectat, după obținerea specimenelor pentru studiul microbiologic și histologic. Principiile de bază de tratament sunt, în esență, aceleași ca și pentru adulți [67, 89, 108, 121, 177, 194].

Nou-născuților de mame cu TB activă sau mame cu tratament antituberculos, fără dovezi de TB, chiar și în absența unui test pozitiv la tuberculină, li se indică chimioprofilaxia: izoniazidă zilnic (10 mg/kg/zi) timp de șase luni, urmată peste trei luni de testul la tuberculină [30, 33, 35, 76, 86, 130]. Dacă testul este negativ, se efectuează vaccinarea BCG și tratamentul este oprit. Dacă testul este pozitiv și nou-născutul nu are simptome sugestive de boală activă, tratamentul trebuie continuat încă timp de trei luni, urmat de vaccinul BCG. Consolidarea serviciilor de sănătate (asistența și determinarea necesității tratamentului anti-tuberculos profilactic adecvat) crește

aderența la tratament și este asociată cu reducerea duratei tratamentului la sugari [35, 76, 86, 130, 155, 177].

Nou-născuții infectați cu HIV și cu test pozitiv la tuberculină trebuie să primească tratament preventiv și să fie evaluați cu atenție pentru prezența TB active. Tratamentul nou-născuților infectați cu HIV și cu test negativ la tuberculină nu este benefic [86].

Tratamentul în perioada de alăptare. Toate medicamentele antituberculoase sunt excretate în laptele matern. Academia Americană de Pediatrie recomandă femeilor cu TB, tratate corespunzător timp de două săptămâni sau mai mult și necontagioase, alăptarea copiilor, deoarece concentrațiile de medicamente în laptele matern sunt subterapeutice și nu produc toxicitate copilului [99, 115, 130, 141, 155]. Alăptarea trebuie întreruptă și nou-născuții trebuie izolați doar pentru perioada în care mama este infecțioasă, are TB-MDR sau nu este aderentă la tratament [108, 142]. Unii savanți consideră că beneficiile alăptării copiilor de mamele cu TB-MDR/XDR care se tratează sunt mai mari decât eventualele prejudicii legate de ingestia medicamentelor antituberculoase la alăptare [88].

În scopul prevenirii toxicității medicamentelor antituberculoase pentru copil, se recomandă: 1) alăptarea înainte de ingestia medicamentelor și hrănirea cu biberonul pentru prima alimentare după luarea medicamentelor, 2) hrănirea cu biberonul a copiilor care primesc tratament antituberculos pentru a evita nivelurile toxice de preparate [130, 145].

Tratamentul TB-MDR. TB-MDR este definită ca rezistența la izoniazidă și rifampicină, cele mai importante două medicamente de primă linie folosite în tratamentul TB [24, 97, 113, 169]. TB-XDR este definită ca TB-MDR plus rezistența la medicamentele suplimentare – fluorochinolona și, cel puțin, medicamentele injectabile de linia a doua [24, 67, 87, 111, 186]. Ambele forme necesită tratament cu medicamente de linia a doua. Cu toate că aceste remedii sunt folosite în timpul sarcinii, puțin se știe despre siguranța acestor medicamente pentru făt și despre rezultatele sarcinii în cazurile de TB-MDR [24, 88, 111, 140, 141].

Tratamentul TB-MDR este mult mai complicat, chiar și în absența sarcinii. În general, tratamentul TB-MDR/XDR are un prognostic nefavorabil: ratele de vindecare sunt mai mici – de la 36% până la 79% [88, 111, 123, 186], iar rata de mortalitate este echivalentă cu cea a pacienților cu TB netratată și atinge 37-60% fără tratament [117, 145] în termen de cinci ani [117] și 12-22% cu tratament [111, 123, 145].

Tratamentul TB-MDR la gravide este controversat, cu toate că sarcina nu este o contraindicație pentru aplicarea acestuia [88, 123]. Gravidele cu TB-MDR pot necesita, uneori, terapie până la doi ani cu medicamente de linia a doua (fluorochinolone, macrolide, amoxicilină – acid clavulanic, acid paraaminosalicilic, etionamidă, cicloserină), remedii mai puțin puternice,

mult mai costisitoare, care provoacă mai multe efecte secundare decât medicamentele de prima linie folosite pentru TB nerezistentă. Schema de tratament trebuie să conțină cel puțin patru medicamente eficiente [88, 96, 103, 123, 196].

Profilaxia tuberculozei. TB rămâne un pericol major pentru sănătate, care va fi învins doar de o combinație de medicamente eficiente, diagnosticare la timp și vaccinuri [57, 122]. Prevenirea TB include vaccinarea BCG în copilărie și profilaxia cu izoniazidă pentru persoanele cu TB latentă [57, 83, 87, 112, 118, 122].

Vaccinul BCG a fost inclus în Programele naționale de imunizare în multe țări, conferind imunitate activă din copilărie. Conform recomandărilor OMS, vaccinul BCG trebuie administrat în doză unică în timpul copilăriei, de obicei în maternitate, pentru a preveni infecția cu TB. În unele țări, acest vaccin nu este recomandat în schema de vaccinare de rutină: se administrează doze unice la alte vârste sau se recomandă administrarea de două ori [87, 145, 155].

Vaccinarea BCG este contraindicată copiilor infectați cu HIV, din cauza riscului de diseminare a TB [99, 103].

Eficacitatea vaccinului BCG este controversată [122, 145]. Unii autori consideră acest vaccin extrem de sigur, cele mai frecvente efecte adverse constau în ulceratie locală și adenită supurativă regională. Osteitele și acuzele generale (febră, iritabilitate etc.) se produc cu o frecvență mult mai mică [155].

Alți autori au constatat o protecție limitată și inconsistentă oferită de vaccinul BCG, mai ales la adulți, persoane care transmit TB, deoarece eficacitatea de protecție a variat de la 80% până la 0%. În ultimele decenii sunt elaborate vaccinuri noi, inclusiv vaccinuri terapeutice pentru tratamentul pacienților cu forme complicate de TB (TB-MDR/XDR sau cu coinfecție cu HIV) [122, 145, 149].

Așadar, TB maternă afectează starea de sănătate a mamei și a copilului. Există multe constrângeri în diagnosticul TB în timpul sarcinii, inclusiv riscurile radiografiei. Tratamentul TB necesită o selecție atentă a medicamentelor și evitarea remediilor care sunt nesigure în timpul sarcinii. TB netratată prezintă un risc atât pentru mamă, cât și pentru copil. Cele mai multe medicamente antituberculoase sunt secretate în laptele matern, dar concentrațiile acestora sunt subterapeutice. Profilaxia cu izoniazidă constituie o considerație serioasă pentru sugarii născuți de mame cu TB pulmonară activă. TB perinatală (congenitală și neonatală), deși rară, este o entitate definită și trebuie recunoscută [83, 124, 149, 175].

Screeningul proactiv pentru TB folosind cele mai bune teste de diagnosticare disponibile, diagnosticul exact și timpuriu al TB latente, al TB sensibile la medicamente sau al TB-MDR și inițierea unui regim adecvat de tratament al maladiei sunt cruciale în detectarea cazurilor pierdute

de tuberculoză, în reducerea morbidității, mortalității și transmiterii ulterioare în cadrul comunității [124, 149].

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Tuberculoza maternă rămâne o problemă majoră de sănătate publică. Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare, în timpul sarcinii, nu sunt cunoscute în mare măsură. 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. 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.
2. Diagnosticul TB la gravide este adesea întârziat din cauza semnelor și a simptomelor similare cu cele din sarcină, a rezistenței medicilor pentru a efectua investigații radiologice femeilor gravide și a dificultăților relative de acces la biopsia organelor afectate, în special în formele extrapulmonare. Gradul înalt de suspectare și investigarea timpurie pentru TB în timpul sarcinii contribuie la o detectare mai bună a acestora.
3. Tuberculoza predispune gravidele la un risc mai mare de a avea copii mici conform termenului de gestație, copii cu greutate mică la naștere, copii născuți prematur. Mai mult decât atât, mortalitatea perinatală este de aproximativ cinci ori mai mare la femeile cu TB. Aceste efecte adverse perinatale sunt mai pronunțate la femeile cu TB netratată sau avansată, diagnosticată tardiv și tratată incomplet sau neregulat, asociată cu infecția HIV.
4. Tratamentul TB active este esențial și trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului. 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 descoperirii sarcinii după inițierea acestuia.
5. 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, în timp ce datele altor studii au sugerat că TB la gravide este asociată cu rezultate negative ale sarcinii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului de studiu

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.

Prezenta cercetare a fost realizată în patru etape:

Etapă I. *Definirea problemei și elaborarea planului de cercetare:*

1. Documentarea științifică în domeniu prin studierea literaturii științifice și metodico-didactice pe tema ce vizează cercetarea.
2. Determinarea scopului și a obiectivelor studiului.
3. Precizarea volumului loturilor de studiu.
4. Elaborarea planului de cercetare.

Etapă a II-a. *Observarea statistică și acumularea materialului de cercetare:*

1. Elaborarea anchetelor și a instrumentelor de colectare a materialului de studiu.
2. Înregistrarea caracteristicilor fenomenelor prin extragerea informației din documentația medicală și înregistrarea datelor în cadrul anchetelor.

Etapă a III-a. *Evaluarea parametrilor clinici, paraclinici și morfologici ai pacientelor incluse în studiu.*

Etapă a IV-a. *Analiza statistică și sinteza rezultatelor obținute.*

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 (caz-control)**. Algoritmul studiului respectiv a fost organizat și realizat conform designului prezentat în figura 2.1.

Numărul necesar de unități de cercetare a fost determinat după formula respectivă:

$$n = P(1-P) \times (Z_{\alpha/d})^2 \quad (2.1)$$

unde: n – volumul eșantionului;

d – distanța sau toleranța – indică cât de aproape de proporția care ne interesează trebuie să fie valoarea estimată;

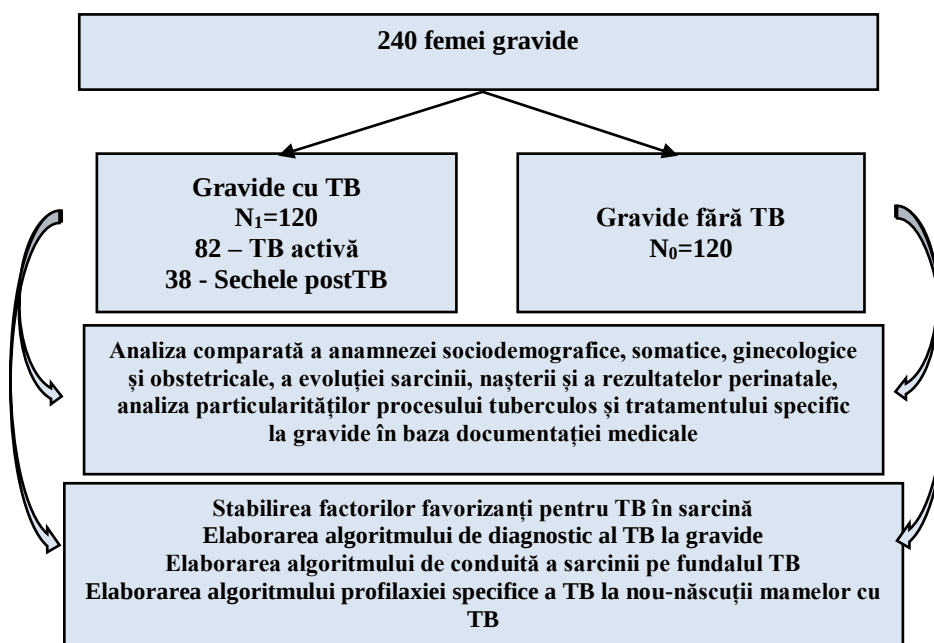


Figura 2.1. Designul studiului retrospectiv de tip caz – control

(1- P) – intervalul de încredere pentru 95% de semnificație a rezultatelor obținute;

P – puterea statistică.

Astfel, introducând datele în formulă, lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în programul *EpiInfo 7.2.2.6*, compartimentul *StatCalc-Sample Size and Power* pentru studiu analitic observațional caz – control în baza următorilor parametri:

- intervalul de încredere ($\hat{I}\hat{I}$) pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor;
- puterea statistică – de 80,0%;
- conform surselor bibliografice, asocierea TB organelor respiratorii la femeile gravide constituie până la 6,8% [91, 96, 115];
- raportul dintre loturi – 1:1.

Rezultat: pentru 95,0% $\hat{I}\hat{I}$ valoarea calculată este de 106 și cu 10,0% de rată de non-răspuns $n=120$. Lotul de cercetare trebuie să includă nu mai puțin de 116 femei gravide cu TB și lotul de control – 116 femei gravide fără TB.

Astfel, 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, am inclus în studiul retrospectiv 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 femei gravide cu TB; lotul de control – 120 de femei gravide fără TB.

Lotul general de studiu a fost divizat în trei subloturi:

1. LB1A – 82 de gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, în vârstă de 17-44 de ani (vârsta medie = $26,88 \pm 0,6$ ani).
2. LB1B – 38 de gravide cu sechele posttuberculoase ale organelor respiratorii, în vârstă de 18-37 de ani (vârsta medie = $27,34 \pm 0,7$ ani).
3. LM1 – 120 de gravide practic sănătoase, în vârstă de 17-46 de ani (vârsta medie = $27,90 \pm 0,5$ ani).

Loturile de studiu nu se deosebeau statistic semnificativ în funcție de vârsta gravidelor ($p > 0,05$).

Criteriile de excludere din eșantionul de studiu au fost: toate cazurile de nou-născuți morți, în stare terminală, și avorturi spontane; femeile cu informații insuficiente pentru a stabili data și modul de finalizare a sarcinii.

În etapa a II-a a fost efectuat **studiul prospectiv (de cohortă)**. Algoritmul acestui studiu a fost elaborat și realizat conform designului prezentat în figura 2.2.

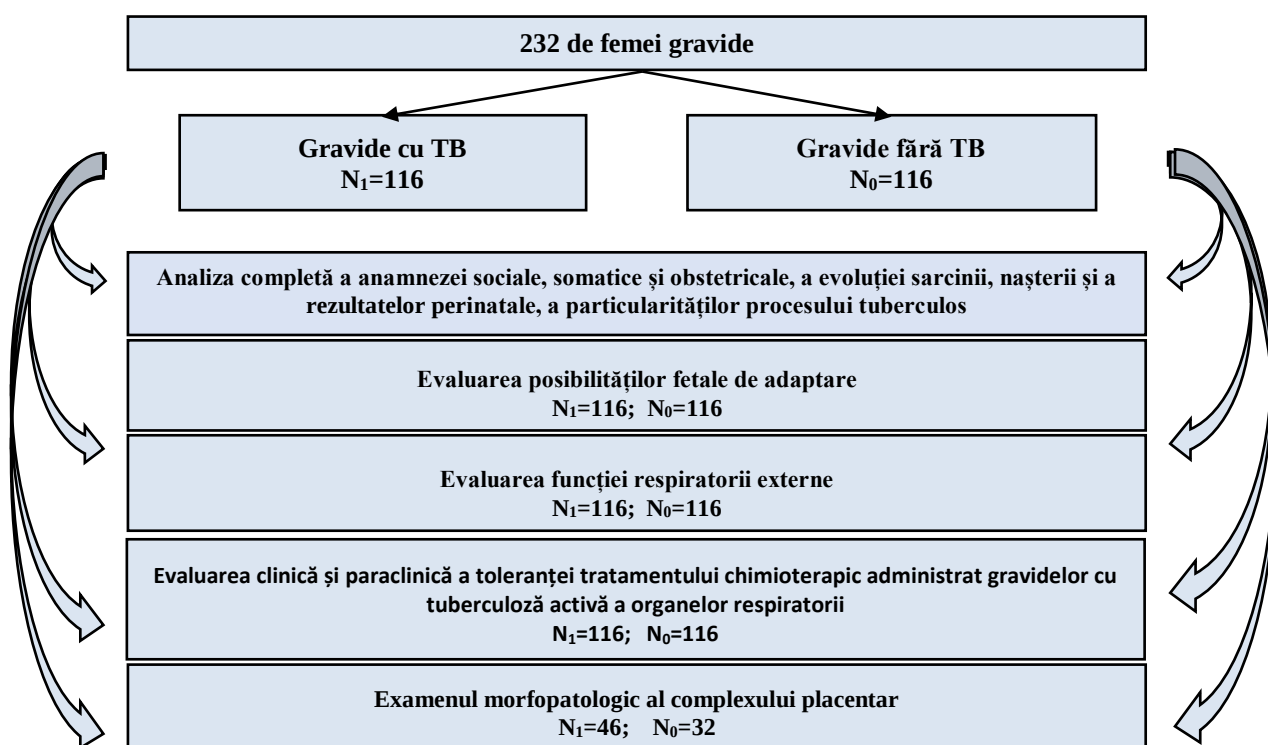


Figura 2.2. Designul studiului prospectiv de cohortă

Volumul eșantionului a fost calculat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 \times P(1-P)}{(Po - Pl)^2} \quad (2.2)$$

unde: n – volumul eșantionului;

P_0 – proporția nașterilor la femeile cu TB în populația generală;

P_1 – proporția nașterilor la femeile cu TB în lotul de studiu;

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,625$$

Când puterea statistică β este egală cu 5%, atunci coeficientul $Z\beta = 1,65$;

Când pragul de semnificație α este egal cu 0,05, atunci coeficientul $Z\alpha = 1,65$;

f – numărul de persoane care abandonează studiul, presupunem până la 10%.

Astfel, introducând datele în formulă, lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în programul *EpiInfo 7.2.2.6*, compartimentul *StatCalc-Sample Size and Power* pentru studiu analitic observațional de cohortă în baza următorilor parametri:

- intervalul de încredere ($\hat{I}$) pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor;
- puterea statistică – de 80,0%;
- conform surselor bibliografice, asocierea afecțiunilor respiratorii la femeile gravide cu TB constituie până la 6,8% [91, 96, 115];
- raportul dintre loturi – 1:1.

Rezultat: pentru 95,0% $\hat{I}$ valoarea calculată este de 106 și cu 10,0% de rată de non-răspuns $n=116$. Lotul de cercetare trebuie să includă nu mai puțin de 116 femei gravide cu TB activă, iar lotul de control – 116 femei gravide fără TB.

Numărul de femei incluse în studiul prospectiv 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 Centrul 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 și al optimizării conduitei sarcinii și a nașterii la femeile cu tuberculoză a organelor respiratorii în condițiile monitorizării dispensarizate, am inclus în studiul prospectiv 232 de gravide cu vârsta cuprinsă între 18 și 41 de ani (vârsta medie = $25,94 \pm 0,4$ ani).

Lotul general de studiu a fost divizat în două subloturi:

1. LB2 – 116 gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, în vârstă de 19-41 de ani.
2. LM2 – 116 gravide practic sănătoase, în vârstă de 18-35 de ani.

Loturile de studiu nu se deosebeau statistic semnificativ în funcție de vârsta gravidelor ($p > 0,05$).

În studiul prospectiv au fost incluse toate gravidele cu vârsta ≥ 17 ani, cu forma activă de TB a organelor respiratorii, inclusiv femeile care au fost diagnosticate cu TB înainte de sarcină, dar au conceput în perioada de tratament cu medicamente antituberculoase.

Criteriile de excludere din eşantionul de studiu au fost: vârsta ≤ 17 ani, sarcini cu duplex, caz nou de TB cu alte localizări, alte tipuri de pacienţi decât forma activă, starea de sechele posttuberculoase, infecţia acută mixtă, bolile autoimune, patologia extragenitală gravă, gravidele care nu au semnat acordul informat.

În LM au fost incluse gravide practic sănătoase, cu vârsta ≥ 17 ani, fără TB a organelor respiratorii la momentul actual şi în antecedente.

Loturile selectate au fost comparabile după multiple criterii: vârstă, datele anamnezei obstetricale-ginecologice şi somatice ale gravidei.

Proiectul de cercetare şi protocolul studiului prezent au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF *Nicolae Testemiţanu* (şedinţa din 17.09.2012). Consimţământul informat în scris pentru participarea în studiu a fost obţinut de la fiecare gravidă înainte de includerea în studiu.

2.2. Metode de cercetare

Termeni şi criterii. Sarcina a fost definită ca orice concepţie, indiferent de rezultat. Debutul sarcinii a fost definit folosind ultima perioadă menstruală înregistrată sau a fost calculat de la data estimată a naşterii. Finalizarea sarcinii a fost înregistrată la data rezolvării sarcinii.

Diagnosticul de TB a organelor respiratorii la gravide a fost stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice, biochimice, serologice şi imagistice.

Suspecte pentru TB au fost considerate participantele în studiu cu orice simptom de TB activă: tuse o perioadă de trei săptămâni sau mai mult, cu/fără producere de spută, febră sau subfebrilitate trenantă, transpiraţii nocturne sau pierdere în greutate, având contact cu bolnavi de TB activă.

TB a fost depistată la gravidele cu cultură pozitivă pentru MT sau în absenţa confirmării prin cultură, dar cu prezenţa semnelor clinice şi/sau radiologice, şi/sau a simptomelor compatibile cu TB, şi/sau a deciziei medicului de a administra pacientei o cură completă de tratament antituberculos, şi/sau a răspunsului clinic pozitiv la tratament cu două sau mai multe medicamente antituberculoase (o perioadă de cel puţin două luni) [16, 17, 195].

Pentru realizarea scopului şi a obiectivelor studiului, am utilizat următoarele metode de investigaţie: metoda de chestionare, metode paraclinice de laborator, cardiotocografia, examenul

ultrasonografic fetal cu velocimetria Doppler, aprecierea stării nou-născutului la naștere, profilaxia primară a tuberculozei prin vaccinarea BCG a nou-născuților, spirometria, metode de diagnostic și de tratament al tuberculozei la gravide și nou-născuți.

Metoda de chestionare. Ancheta aplicată a fost elaborată pentru colectarea următoarelor informații: datele din pașaport, statutul gravidei, al fătului și al nou-născutului, evoluția sarcinii pe fundalul TB organelor respiratorii, particularitățile clinico-epidemiologice ale TB organelor respiratorii, datele anamnestice și factorii nocivi, maladiile suportate în trecut (Anexele 1, 2). A fost estimată funcția reproductivă a pacientelor, inclusiv finalizarea sarcinilor precedente (avorturi spontane, sarcini oprite în evoluție, nașteri premature, operație cezariană). O atenție deosebită a fost acordată analizei afecțiunilor ginecologice și somatice concomitente, evoluției și finalizării sarcinii prezente, stării nou-născuților. Constatarea unui diagnostic corect și timpuriu este importantă pentru a decide și/sau a modifica conduita obstetricală a acestui grup de gravide.

Concomitent cu datele medicale (vârsta, acuzele și istoricul bolii), au fost examinați și factorii de expunere la nivel individual, statutul de vaccinare, statutul socioeconomic, starea civilă și alte date demografice. Informațiile din antecedente privind rezultatele sarcinilor/nașterilor, anul nașterii/nașterilor, alte sarcini și data decesului neonatal au fost folosite pentru a valida sarcina curentă și datele despre TB.

Analizând anamneza privind sănătatea generală, ne-am orientat la colectarea informației despre maladiile respiratorii și cele cardiovasculare, tulburări gastrointestinale și neurologice, traumatisme craniocerebrale, patologii nefrouinare, hepatice, endocrinologice și statutul HIV/SIDA.

Examenul clinic a fost efectuat conform unei scheme special elaborate, care a inclus studierea statutului obstetrical și a celui general, a rezultatelor examenului complex clinic și de laborator al gravidelor (Anexa 3).

Metode paraclinice de laborator. Examenenele generale de laborator (analiza generală a sângelui) și explorarea funcției hepatice pentru aprecierea efectului hepatotoxic, precum și a eficienței tratamentului cu preparate antituberculoase (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, bilirubina, proba cu timol, proteina generală, albumina, globulina, protrombina, fibrinogenul), au fost efectuate în laboratorul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie *Chiril Draganiuc* și în cel al IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi* (la lotul de control).

Parametrii funcției hepatice au fost studiați în serul sangvin al gravidelor. La gravidele cu TB, sângele a fost colectat din vena cubitală în prima jumătate a zilei, a jeun, la debut de tratament și peste 1-2 luni de tratament, la gravidele fără TB – o singură dată. Examinarea biochimică s-a realizat la aparatul Stardust MC-15 (Germania).

Metode de apreciere a stării intrauterine a fătului și a nou-născutului.

Cardiotocografia constă în aprecierea activității cardiace a fătului și este un criteriu funcțional accesibil și exact, utilizat cu scopul de evaluare a stării intrauterine a fătului în timpul sarcinii. Înregistrarea CTG a fost realizată cu ajutorul aparatului SonicaidTeam (UK) pe parcursul a 30-60 minute în diferite stări de calm și de activitate a fătului. Parametrii CTG au fost evaluați conform scorului NICE 2010 [11, 42].

Examenul ultrasonografic asigură estimarea aspectelor evolutive ale procesului de gestație și a stării fetoplacentare la gravidele cu TB organelor respiratorii. Aceasta a fost efectuată în regim real cu ajutorul aparatului Toshiba Aplio 300 (Coreea). Au fost aplicate metode uzuale de fetometrie și placentometrie, BCF, măsurarea volumul lichidului amniotic [202, 203]. USG fetală a fost efectuată primordial pentru stabilirea vârstei de gestație, aprecierea deviației patternului de creștere normală a fătului în utero și depistarea antenatală a RCIUF.

Examenul USG a evaluat localizarea, gradul de maturizare, morfologia, grosimea și prezența malformațiilor placentei (infarct, necroză ischemică, tromboză subcorială, corioangiom). Au fost determinate patologia cordonului ombilical (arteră ombilicală unică, circulare de cordon ombilical, nod veridic) și modificările lichidului amniotic.

Velocimetria Doppler a fost efectuată în cadrul examenului ecografic fetal. Aceasta permite evaluarea modificărilor rezistenței vasculare periferice și s-a realizat în regim de pulsație, cu sondă de frecvență 4,5 mHz, în perioadele de apnee și în lipsa mișcărilor fetale, la o frecvență a contracțiilor cardiace fetale în limitele 120-160 bătăi/minut.

Au fost determinate raportul sistolo-diastolic (S/D), indicele de rezistență (IR), indicele de pulsilitate (IP) al curbelor circuitului sangvin: S – variația funcției sistolice maxime, D – variația funcției diastolice maxime. În normă, pe parcursul sarcinii, IP și IR scad și sunt mai mici decât 1, iar raportul S/D nu trebuie să depășească cifra 3 [202, 203].

Starea nou-născuților a fost cercetată minuțios de către medicul-neonatolog după naștere, conform scorului Apgar, de două ori: la primul și la al cincilea minut de la naștere.

Profilaxia primară a tuberculozei prin vaccinarea BCG a nou-născuților s-a efectuat cu bacilul Calmette-Guerin, *Mycobacterium bovis* viu, atenuat. Doza recomandată: 1 doză = 0,1 ml din suspensia de 2 ml vaccin BCG liofilizat, obținută după reconstituirea conținutului unei fiole în solvent (Sauton diluat). S-a administrat la nou-născuți începând de la vârsta de 2 zile, în lipsa contraindicațiilor pentru vaccinare. Vaccinul a fost administrat strict intradermic, în partea posteroexternă a brațului stâng, în treimea medie. O papulă (cu diametrul de 6-7 mm la nou-născut), în care foliculii piloși sunt distinct vizibili, reprezintă semnul unei injectări corecte. Papula dispare în aproximativ 30 de minute [19].

Spirometria. În scopul determinării gradului de afectare a funcției respiratorii externe la gravidele a fost efectuată spirometria cu ajutorul spirografului Spiro BTL-08. Au fost determinați parametrii statici și cei dinamici, cum sunt: volumul curent respirator, frecvența respiratorie, debitul ventilator de repaus, volumul expirat forțat, capacitatea vitală a plămânilor, indicele Tiffeneau, debitul expirator maxim (PEF), volumul expirator maxim pe secundă (VEMS), capacitatea vitală forțată (CVF), debitul expirator mediu între 25% și 75% (FEF 25-75). În urma testelor funcționale se obține o înregistrare grafică a parametrilor – spiograma. Parametrii obținuți sunt plasați pe grafice reprezentative, obținând curba *flux-volum* și curba *volum-timp* (figura 2.3).

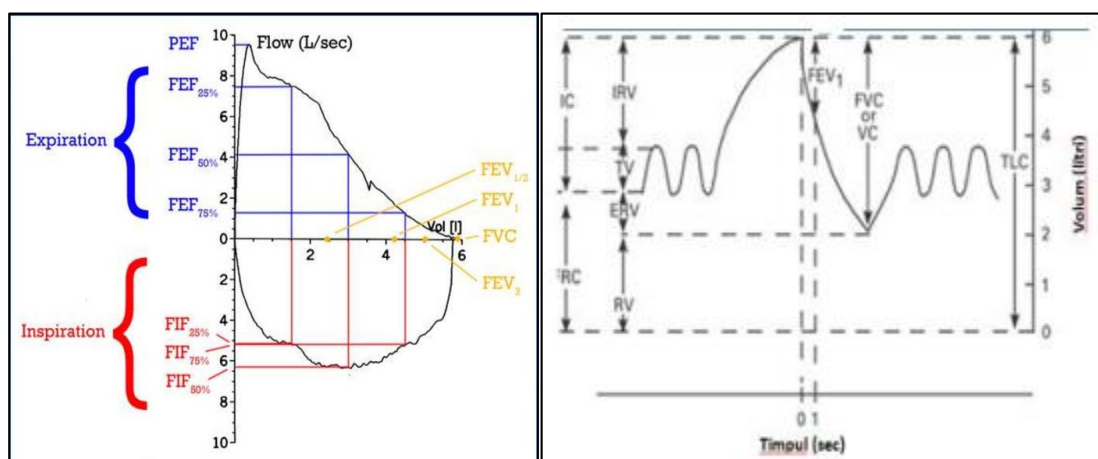


Figura 2.3. Reprezentarea grafică a parametrilor de bază ai funcției respiratorii externe

Devierile rezultatelor testării funcției respiratorii externe de la normele existente sunt clasate în trei tipuri: dereglări respiratorii de tip *obstructiv*, de tip *restrictiv* și de tip *mixt* [197]. Dereglările respiratorii în varianta obstructivă pot fi determinate atât de spasmul bronhiilor, cu pierderea elasticității lor, cât și de modificările inflamatorii ale arborelui bronșic, cu hipersecreție și acumularea conținutului patologic în lumenul bronhiilor. Totodată, tipul restrictiv de dereglări respiratorii survine în condițiile limitării excursiei plămânilor, determinate de procese fibroase și atelectazice la nivelul pulmonar-pleural.

Curba flux-volum indică prezența/absența obstrucției căilor aeriene. Panta concavă în a doua jumătate a curbei indică o obstrucție pulmonară. În disfuncțiile restrictive, forma curbei este normală (figura 2.4).

PEF și FEF sunt expresia afecțiunilor obstructive, în special PEF scade în afectarea obstructivă a căilor aeriene mari, iar FEF este micșorată patologic în afectarea obstructivă a căilor aeriene mici.

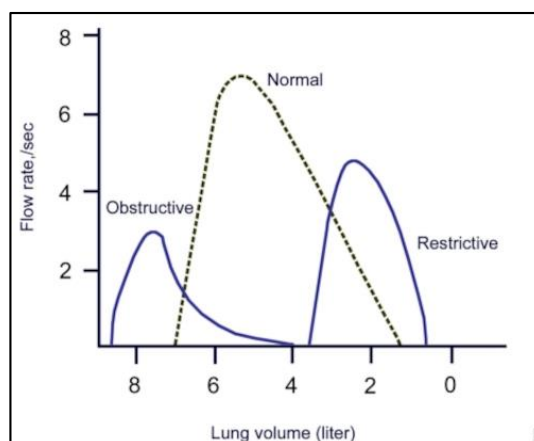


Figura 2.4. Aspectul curbei flux-volum în sindroamele ventilatorii patologice

Metode de diagnostic și de tratament al tuberculozei la gravide și la nou-născuți.

Confirmarea TB organelor respiratorii la gravide s-a realizat prin aplicarea metodelor clinice (anamneză, acuze, tablou clinic), a metodelor de laborator (proba cu tuberculină, cultura pozitivă cu identificarea MT, depistarea MT prin microscopia sputei, testul biomolecular – PCR) și a metodelor instrumentale: examenul imagistic – examenul radiologic (conform indicațiilor clinice) și examenul USG al cutiei toracice. Metodele de laborator specifice diagnosticului infecției tuberculoase au fost efectuate în cadrul Laboratorului Microbiologia și Morfologia tuberculozei al IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc.

Manifestări clinice. Infecția tuberculoasă activă se prezintă cu semne și simptome clinice caracteristice TB și include următoarele sindroame principale:

1. Sindromul intoxicației generale (transpirații nocturne, subfebrilitate sau febră trenantă, surmenaj, slăbiciune generală, astenie, scăderea poftei de mâncare, pierderea masei corporale).
2. Sindromul bronhopulmonar (tuse persistentă trei săptămâni, cu sau fără expectorații; hemoptizie, dureri în cutia toracică, dispnee).

Tuberculinodiagnosticul – proba Mantoux s-a realizat prin injectarea intradermică a 0,1 ml de derivat proteic purificat de tuberculină pe fața internă a antebrațului. O ușoară umflare a pielii de 6-10 mm în diametru prezintă criteriul unei injectări corecte. Această umflătură este, în general, rapid absorbită [87].

Testul cutanat la tuberculină se bazează pe faptul că infecția cu MT produce un tip de reacție cutanată întârziată (hipersensibilitate) la anumite componente ale bacteriei. "Citirea" testului cutanat înseamnă identificarea unei ridicături – zona îngroșată de reacții cutanate locale, denumită *indurație*. Indurația este elementul-cheie, nu roșeața sau echimoza. Rezultatul testelor

cutanate ar trebui interpretat la 48-72 de ore după injecție, când dimensiunea indurației este maximă. Diametrul de indurație se recomandă să fie măsurat transversal (de exemplu, perpendicular) pe axul lung al antebrațului și se înregistrează în milimetri [87].

O reacție la tuberculină este clasificată ca fiind *pozitivă*, bazată pe diametrul de indurație în funcție de anumiți factori de risc specifici pacientului. La o persoană sănătoasă, al cărei sistem imunitar este normal, indurația mai mare sau egală cu 15 mm este considerată un test pozitiv. În cazul în care sunt prezente blistere (vezicule), testul este, de asemenea, considerat pozitiv. Indurația mai mică de 4 mm, fără vezicule, este socotită un test de piele negativ [87].

Microscopia/bacteriologia sputei. Examinarea frotiurilor colorate *Ziehl-Neelsen* s-a efectuat la microscopul optic, folosind obiectivul cu imersie și oculare 10x sau 7x. Frotiurile colorate cu auramină – rodamină s-au examinat imediat după uscare la microscopul UV (ultraviolet), folosind oculare de 10 x și obiective de 25x și 45x. Frotiurile pozitive BAAR în fluorescență au fost recolorate *Ziehl-Neelsen* pentru confirmarea rezultatelor. În colorația *Ziehl-Neelsen*, BAAR apar ca bacili roșii, drepti sau ușor curbați, de cca 1-10 μm în lungime, uneori cu structură granulară, izolați, în perechi sau grupați, evidențiindu-se clar pe fondul albastru al frotiului.

În diagnosticul bacteriologic al tuberculozei, cultivarea reprezintă metoda de bază. Obținerea coloniilor izolate permite testarea chimiosensibilității germenilor. Este o metodă foarte sensibilă, cu o limită de 10-100 bacili/ml produs (față de 5.000–10.000 în cazul frotiului direct). Rezultatul este interpretat ca: negativ BAAR, pozitiv BAAR 1+, BAAR 2+, BAAR 3+.

Spectrul de sensibilitate a tulpinilor micobacteriene a fost determinat cu ajutorul antibiogramei. S-au descris: rezistența primară – la pacienții care nu au primit niciodată vreun tratament antituberculos și care s-au infectat cu bacili chimiorezistenți; rezistența dobândită (secundară) – la pacienții care au primit cel puțin o lună tratament antituberculos; multidrog-rezistența (MDR) – rezistență a tulpinilor cel puțin la izoniazidă și rifampicină. Pentru realizarea antibiogramei s-au aplicat două medii: mediul solid *Löwenstein Jensen* și mediul lichid – metoda *Bactec 460*.

Metode imagistice pentru cutia toracică: radiografia cutiei toracice și examenul ultrasonografic. Radiografia toracelui a fost realizată în două incidente – față și profil, cu aplicarea șortului protector de plumb. Examenul ultrasonografic al cutiei toracice s-a efectuat în scopul depistării pleureziei tuberculoase (colecției lichidiene de etiologie specifică în cavitatea pleurală).

Testul biomolecular – identificarea prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) a ADN-ului micobacteriei tuberculozei. PCR presupune trei componente esențiale: 1) un segment acid nucleic dublu-catenar specific; 2) amorsă (primer); 3) ADN – polimerază termostabilă.

Standard, ciclul PCR include: denaturarea la 950°C timp de 1-3 minute, cu desfacerea ADN-ului-țintă în cele două lanțuri monocatenare complementare; atașarea amorsei la 50-720°C, la lanțurile monocatenare de ADN, 1-3 minute; extensia ADN la 720°C, sub acțiunea Taq ADN polimerază.

Metode de tratament antituberculos aplicate în studiu. Metodele de tratament au fost aplicate în studiu conform recomandărilor Protocolului clinic național *Tuberculoza la adult*, ce corespunde Ghidului OMS [16]. Am aplicat trei regimuri terapeutice, primele două fiind regimuri standardizate pentru pacientele cu TB sensibilă: 1) caz nou cu preparate de linia I (faza intensivă 2 luni *Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida+Etambutolul+(Streptomicina)* + faza de continuare 4 / 10 luni *Isoniazida+ Rifampicina*); 2) caz cu retratament cu preparate de linia I (faza intensivă 2 luni *Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida+Etambutolul+Streptomicina* / 1 lună *Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida+Etambutolul* + faza de continuare 5 luni *Isoniazida+Rifampicina+Etambutolul*); 3) tratament individualizat cu preparate antituberculoase de linia I și de linia a II-a cu stabilirea și ajustarea schemei și regimului de tratament luând în considerare condițiile speciale (sensibilitatea, reacții adverse etc.).

Preparatele antituberculoase au fost administrate zilnic per os conform dozelor standardizate din Protocolului clinic național *Tuberculoza la adult*: *Isoniazida* în doză de 4-6 mg/kg o dată pe zi, *Rifampicina* în doză de 8-12 mg/kg, o dată pe zi, *Etambutolul* în doză de 15-25 mg/kg, o dată pe zi, *Pirazinamida* în doză de 20-30 mg/kg, o dată pe zi, *Streptomicina* în doză de 12-18 mg/kg, o dată pe zi, *Acidul para-aminosalicilic* în doză de 8 g/zi, de 2 ori pe zi, *Etionamida* în doză de 500-750 mg/zi, de 2 ori pe zi, *Moxifloxacină* în doză de 400 mg/zi, o dată pe zi, *Cicloserina* în doză de 500-750 mg/zi, de 2 ori pe zi.

Tuturor femeilor însărcinate sau care alăptează și primesc izoniazidă li s-a recomandat suplimentar piridoxină 25 mg/zi pentru a preveni neuropatia periferică [16].

Metode morfologice de examinare a placentei și a anexelor. Studiul morfofuncțional al placentei a fost realizat în primele 24 de ore de la naștere. Anexele fetale (placenta, membranele, cordonul ombilical) au fost supuse cercetării morfologice prin aplicarea tehnicilor curente de macroscopie și histopatologie.

Drept material pentru examinările morfologice au servit complexe placentare de la 232 de nașteri. Examenul macroscopic a inclus evaluarea formei, a integrității, organometria (culoare, lungime, lățime, grosime, greutate) fără membrane și cordon ombilical, prezența lobilor accesorii etc. Au fost studiate inserția cordonului ombilical, torsiunea, nodulii, pseudonodulii, numărul de vase și leziunile focale ale parenchimului discului (infarcte, trombi intervilari, hematom retroplacentar etc.).

Drept material pentru examinările microscopice au servit complexe placentare de la 78 de paciente. Pentru examenul microscopic au fost selectate câte 12-15 teste tisulare cu dimensiunile 1x1x0,5cm, prelevate din diverse zone ale discului corioamniotic placentar și ale anexelor placentare: toate zonele patologice, sectoarele de limită cu zonele normale, zonele centrală și paracentrală ale discului placentei. Inițial, probele prelevate au fost fixate în soluție de formalină de 10% timp de 12-24 de ore. Ulterior, probele au fost procesate conform protocolului standardizat de histomorfologie, utilizând histoprosesorul (Firma *Diapath*) și rețeaua de colorație automatizată (Firma *Raffaello*) a testelor histomorfologice bazate pe secțiuni cu grosimea de 3-4μ, efectuate la microtomul *SLEE MANIS-CUT 6062*. Am aplicat metode uzuale de colorare (*hematoxină* și *eozină* după *Carazzi* – *H&E*, *picrofuxină* după metoda *van Gieson* – *VG*) întru evidențierea și testarea componentului conjunctiv-sclerogen. Lamelele histologice au fost examinate la microscopie *Nikon Labophot-2* și *Calr Zeiss* la ocularul $\times 10$ și obiectivele $\times 2,5$; $\times 10$; $\times 20$; $\times 40$, iar cele mai demonstrative imagini patologice au fost fotografiate cu camera digitală *Canon PowerShot A1000IS*, captate în format – JPEG.

Examinările morfopatologice au fost realizate în Laboratorul histomorfologic al Serviciului de morfopatologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului și în secția de anatomie patologică profil pediatric, obstetrică și ginecologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal *Gheorghe Paladi*.

2.3. Prelucrarea matematică și statistică a rezultatelor obținute

În scopul prelucrării statistice a materialului, au fost elaborate fișe speciale, în care erau codificate datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, ale explorărilor paraclinice și ale examenului în dinamică. Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului *Statistical Package for the Social Science*, versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012), prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor, am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.).

Pentru prelucrarea statistică, am aplicat un șir de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, a valorii medii și a erorii standard a mediei pentru variabilele continue;

- calcularea valorilor indicatorilor derivați în funcție de forma repartizării – indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul *t-Student*;
- compararea variabilelor discrete, aplicând testul χ^2 după *Pearson* pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după *Pearson* cu corecția lui *Yates* pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50, dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt >5 ; metoda exactă după *Fisher* pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriile descrise anterior;
- diferența valorilor medii dintre grupuri, utilizând testul „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau testele statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- analiza de varianță cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate, utilizând procedeul corelației: coeficientul de corelație r al lui *Pearson* sau coeficientul de corelație liniară (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul ρ *Spearman* sau testul τ al lui *Kendall* (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor).

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. 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.
2. Evaluarea și analiza particularităților de evoluție și optimizarea conduitei sarcinii și a nașterii la femeile cu TB organelor respiratorii, în condițiile monitorizării dispensarizate, au fost efectuate în baza unui studiu retrospectiv de tip caz – control, care a cuprins 240 de gravide cu vârsta cuprinsă între 17 și 46 de ani (vârsta medie = $27,46 \pm 0,3$ ani), care a fost divizat în trei

- subloturi: LB1A – 82 de gravide cu TB activă a organelor respiratorii, LB1B – 38 de gravide cu sechele posttuberculoase ale organelor respiratorii, LM1 – 120 de gravide practic sănătoase.
3. În scopul evaluării clinice și paraclinice a toleranței tratamentului antituberculos la gravide, al analizei particularităților de evoluție, a stării sistemului fetoplacentar și a funcției respiratorii externe, precum și a modificărilor morfofuncționale placentare, am inclus 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.
4. Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programul *Statistical Package for the Social Science*, versiunea 21.0, prin procedee statistice descriptive și inferențiale. Am utilizat metoda χ^2 pentru compararea variabilelor discrete și analiza de varianță unifactorială pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu.

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 (STUDIU RETROSPECTIV)

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

În scopul determinării particularităților anamnestice, sociodemografice, clinice și de evoluție a sarcinii și a nașterii la gravidele cu tuberculoză a organelor respiratorii, a fost realizat un studiu retrospectiv, care a inclus 240 de femei cu vârsta cuprinsă între 17 și 46 de ani (vârsta medie = $27,46 \pm 0,3$ ani). Lotul general de studiu a fost divizat în trei subloturi:

1. LB1A – 82 de gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, în vârstă de 17-44 de ani (vârsta medie = $26,88 \pm 0,6$ ani).
2. LB1B – 38 de gravide cu sechele posttuberculoase ale organelor respiratorii, în vârstă de 18-37 de ani (vârsta medie = $27,34 \pm 0,7$ ani).
3. LM1 – 120 de gravide fără tuberculoză, în vârstă de 17-46 de ani (vârsta medie = $27,90 \pm 0,5$ ani).

Loturile de studiu nu se deosebeau statistic semnificativ în funcție de vârsta medie a gravidelor ($p > 0,05$).

În funcție de vârstă, femeile au fost repartizate în trei grupuri: 17-29 de ani – 156 (65,0%) de femei, 30-39 de ani – 78 (32,6%) de femei, 40-46 de ani – 6 (2,5%) femei (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu retrospectiv conform criteriului de vârstă

Vârsta (ani)	LB1A		LB1B		LM1	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
17-29	58	70,7	26	68,4	71	59,7
30-39	20	24,4	12	31,6	47	39,2
40-46	4	4,9	0	0	2	1,6
Total	82	100,03	38	100,0	120	100,0

Însă, analiza datelor în funcție de repartizarea pacientelor conform grupelor de vârstă a constatat că, pentru toate loturile de studiu, un număr mai mare de gravide a fost înregistrat în grupa de vârstă 17-29 de ani – 58 ($70,7 \pm 5,0\%$) (OR 2,22; 95% CI 1,27-3,87; $p < 0,01$) dintre gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 26 ($68,4 \pm 7,5\%$) dintre cele cu sechele ale

procesului tuberculos și 71 ($59,7 \pm 4,5\%$) dintre gravidele fără tuberculoză. Prin urmare, majoritatea gravidelor incluse în studiu se aflau în vârsta reproductivă, optimă pentru sarcină și naștere.

Din analiza statutului matrimonial s-a constatat că în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii a fost atestată o rată sporită a femeilor cu căsătorie neînregistrată, comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 34 ($41,5 \pm 5,4\%$) și, respectiv, 23 ($19,3 \pm 3,6\%$), $p < 0,001$. Aceeași situație a fost înregistrată și în lotul gravidelor cu sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu cele fără tuberculoză – 14 ($36,8 \pm 7,9\%$) și, respectiv, 23 ($19,3 \pm 3,6\%$), $p < 0,05$. Totodată, femeile necăsătorite au fost înregistrate mai frecvent doar în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu gestantele din celelalte două subloturi – 9 ($11,0 \pm 3,5\%$), 1 ($2,6 \pm 0,8\%$) și, respectiv, 3 ($2,5 \pm 0,7\%$), $p < 0,05$ (figura 3.1).

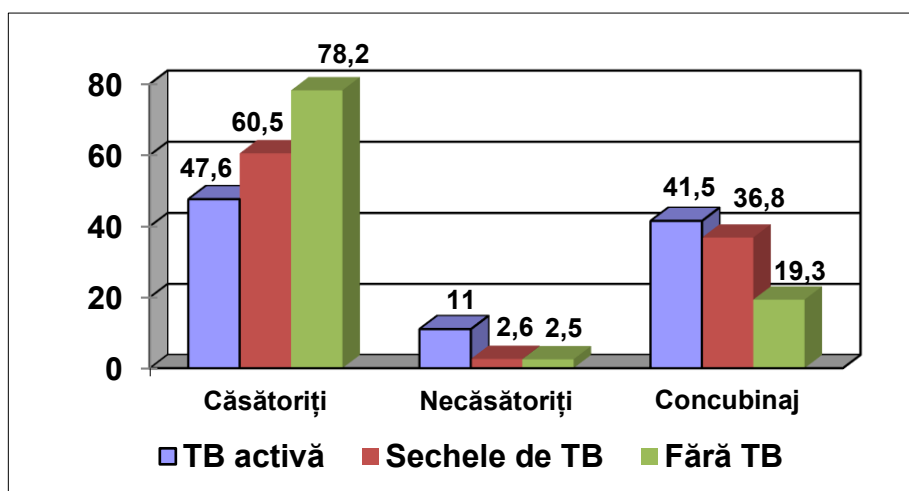


Figura 3.1. Repartizarea gravidelor în funcție de starea civilă (%)

Evaluarea nivelului de școlarizare a identificat că gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și cu sechele TB posedau mai rar studii superioare, comparativ cu cele fără tuberculoză – 9 ($11,0 \pm 3,5\%$), 7 ($18,4 \pm 6,3\%$) și, respectiv, 87 ($73,1 \pm 4,0\%$) (OR 0,08; 95% CI 0,04-0,18; $p < 0,001$); studii medii au raportat 61 ($74,4 \pm 4,8\%$) gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu 32 ($26,9 \pm 4,0\%$) fără tuberculoză. Studii primare incomplete au fost remarcate doar în loturile gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și cu sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu gravidele fără tuberculoză (figura 3.2).

Analiza structurii pacienților conform statutului social a determinat că în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii au predominat persoane neîncadrate în câmpul muncii (casnice și șomere) – 59 ($72,0 \pm 5,0\%$) cazuri, comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 59 ($49,5 \pm 4,6\%$) (OR 2,34; 95% CI 1,32-4,17; $p < 0,01$).

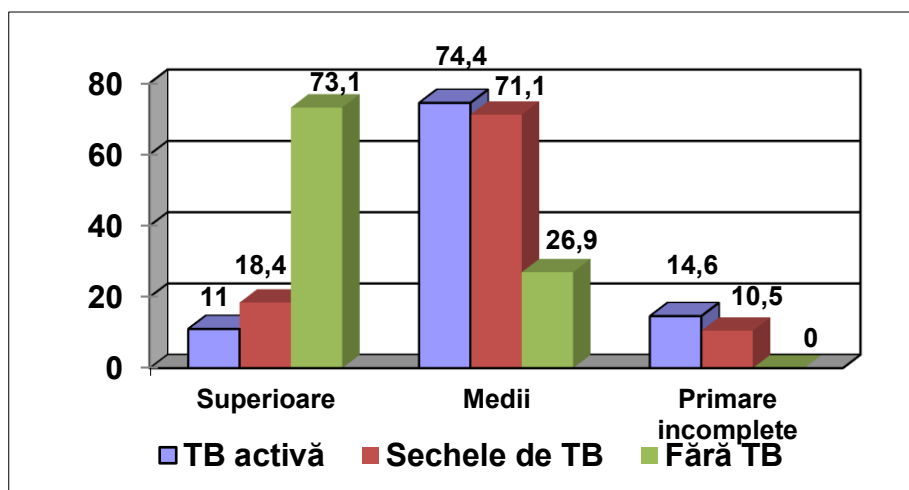


Figura 3.2. Repartizarea gravidelor în funcție de nivelul studiilor (%)

Studiul sediului de reședință a constatat că în mediul rural trăiau mai multe gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii – 53 ($64,6 \pm 5,3\%$), precum și cu sechele posttuberculoase – 20 ($52,6 \pm 8,1\%$), comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 24 ($20,2 \pm 3,7\%$), $p < 0,001$. Totodată, în mediul urban au predominat doar gravidele fără tuberculoză – 95 ($79,8 \pm 3,7\%$), comparativ cu doar $35,4 \pm 5,3\%$ gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii (OR 0,21; 95% CI 0,12-0,38; $p < 0,001$).

Analizând rolul migrației ca factor predispozant de îmbolnăvire cu TB, am stabilit că 10 ($12,2 \pm 3,6\%$) 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 la aceste paciente a variat între 6 luni și 1 an: pentru 6 ($7,3 \pm 2,9\%$) femei această perioadă a constituit 6 luni, iar pentru 4 ($4,9 \pm 1,2\%$) femei – 1 an.

Studiind factorii sociali agravanți, am constatat că 23 ($28,0 \pm 5,0\%$) de paciente din LB1 au făcut parte din familii social vulnerabile, iar 17 ($20,5 \pm 4,5\%$) au avut familii numeroase (cu trei și mai mulți copii). De asemenea, aceste categorii de paciente au locuit în condiții nesatisfăcătoare sau precare. Totodată, peste jumătate din pacientele din LB1 au menționat un grad diferit de subalimentare, cu un aport nutritiv scăzut.

Riscul dezvoltării TB crește semnificativ în prezența focarului de infecție tuberculoasă în condițiile contactului cu bolnavul tuberculos. Circa jumătate din gravidele incluse în studiu (LB1A), și anume 41 ($50,0 \pm 5,5\%$), au avut contactul identificat cu bolnavul de TB, inclusiv cu forma BAAR-pozitivă – 17 ($41,5 \pm 7,7\%$) cazuri, BAAR-negativă – 22 ($53,7 \pm 7,8\%$), MDR – 2 ($4,9 \pm 1,2\%$). Studiul a estimat că au avut contact cu rudele de primă linie 25 ($30,5 \pm 5,1\%$) de paciente, contact profesional – 5 ($6,1 \pm 2,6\%$), iar contact teritorial cu vecinii – 11 ($13,4 \pm 3,8\%$) paciente.

TB în anamneză a fost constatată la 21 (25,6±4,8%) de gravide, dintre care în evidența dispensarului de tuberculoză din cauza virajului probei la tuberculină se afla 1 (1,2±0,6%) gravidă, iar din cauza probei Mantoux hiperergice – 15 (18,3±4,3%) gravide. Peste o jumătate dintre pacientele din acest grup de studiu – 45 (54,9±5,5%) – nu s-au aflat în evidența dispensarului de tuberculoză, având anamneza neagravată.

Analiza caracteristicilor constituționale a determinat constituție normostenică la 57 (68,7±5,1%) (OR 0,21; 95% CI 0,10-0,43; $p<0,001$) gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, la 33 (86,8±5,5%) gravide cu sechele posttuberculoase și la 95 (81,5±3,6%) fără tuberculoză. Constituție hipostenică, dimpotrivă, a fost constatată mai frecvent în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii – 21 (25,3±4,8%) (OR 3,81; 95% CI 1,80-8,10; $p<0,001$), comparativ cu 5 (13,2±5,5%) gravide cu sechele posttuberculoase și 8 (6,8±2,3%) fără tuberculoză. Constituție astenică au prezentat doar gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii – 2 (2,4±0,8%) cazuri ($p>0,05$). Dimpotrivă, obezitatea a fost identificată mult mai rar la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele fără tuberculoză – 3 (3,6±1,0%) și, respectiv, 14 (12,0±3,0%) cazuri ($p<0,05$). În lotul gravidelor cu sechele TB, persoane cu obezitate nu au fost înregistrate.

În toate loturile de studiu au predominat gravidele cu înălțimea în limitele 151-170 cm – 68 (81,9±4,3%) cazuri în lotul cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 35 (92,1±4,4%) în cel cu sechele ale procesului tuberculos și 98 (81,7±3,5%) dintre gravidele fără tuberculoză ($p>0,05$). Diferențe statistice au prezentat doar gravidele cu înălțimea ≤ 150 cm – 6 (7,2±2,9%) cazuri în lotul gravidelor cu TB activă, 3 (2,5±0,7%) în lotul fără tuberculoză și niciun caz în lotul gravidelor cu sechele ale procesului tuberculos.

Gravidele cu masa corporală în limitele 51-70 kg au predominat în toate loturile de studiu: 57 (68,7±5,1%) cazuri în LB1A, 24 (63,2±7,8%) în LB1B și 58 (48,4±4,6%) în LM1 ($p>0,05$). Totodată, numărul persoanelor cu masa ≥ 71 kg era mult mai mic printre gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu cele fără tuberculoză – 22 (26,5±4,9%), 14 (36,8±7,8%) și, respectiv, 60 (50,0±4,6%), $p<0,001$. S-a determinat că numărul gravidelor cu masa corporală ≤ 50 kg a predominat în lotul cu tuberculoză activă – 4,8±1,2% versus 1,7±0,7% în lotul fără tuberculoză ($p>0,05$).

Așadar, pe fundalul valorilor similare ale vârstei medii în toate loturile de studiu, gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii aveau o tendință de prevalare în vârsta reproductiv activă (17-29 de ani). Rezultatele prezentului studiu au înregistrat o constituție hipostenică cu masa corporală redusă (≤ 50 kg) mai frecvent la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii.

Anamneză ginecologică complicată (salpingooforite, fibromiom uterin, ovare polichistice, infertilitate) au remarcat 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%), $p<0,001$ (figura 3.3).

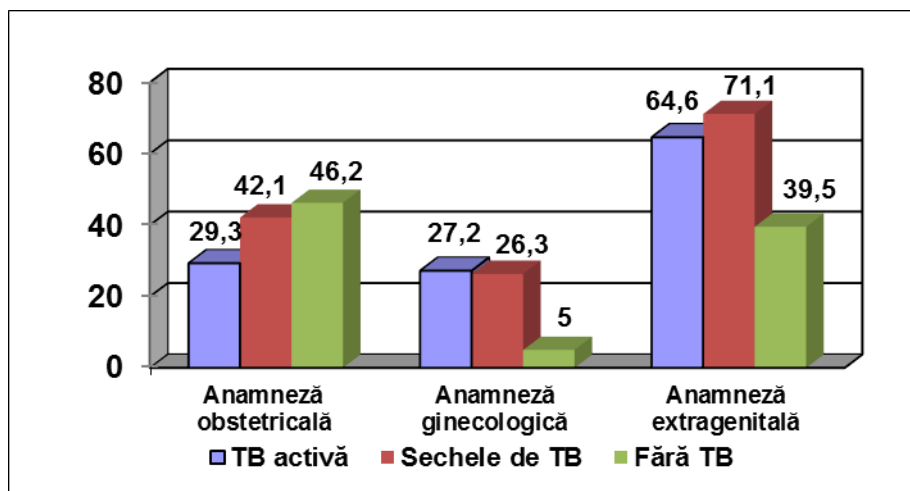


Figura 3.3. Repartizarea gravidelor în funcție de analiza datelor anamnestice (%)

În baza cercetărilor efectuate, analizând datele anamnestice, am constatat că la pacientele din LB1A prezența anamnezei obstetricale complicate (avorturi spontane, sarcini oprite în evoluție, nașteri premature) se atestă la un nivel mai scăzut – 24 (29,3±5,0%) cazuri, comparativ cu 16 (42,1±8,0%) în LB1B și 55 (46,2±4,6%) în LM1 ($p<0,05$).

A prezentat interes analiza gestației și a parității, care a relevat că în toate loturile de studiu au prevalat gravidele multigeste: 53 (63,9±5,3%) cazuri în LB1A, 29 (76,3±6,9%) în LB1B și 65 (54,2±4,6%) în LM1. În lotul gravidelor cu tuberculoză activă, primiparele au constituit 36 (43,9±5,5%) cazuri, secundiparele – 29 (35,4±5,3%), iar multiparele – 17 (20,7±4,8%). Gravidele din LB1B la fel s-au prezentat prin incidență mai mică printre primipare, comparativ cu LM1 – 13 (34,2±7,7%) și, respectiv, 66 (55,5±4,6%), $p<0,05$, iar secundiparele și multiparele au avut o rată mai mare de 47,4±8,1% și 18,4±6,3% în LB1B, comparativ cu 35,3±4,4% și 9,2±2,6% în LM1, $p>0,05$ (figura 3.4). Astfel, conform datelor de literatură și celor obținute în studiul nostru, procesul tuberculos se întâlnește mai frecvent printre multipare și mai rar printre primipare [95].

Estimarea rolului intervalului dintre sarcini și parități în apariția procesului tuberculos activ a dedus că în lotul gravidelor cu TB activă, 32 (39,0±5,4%) de cazuri de TB s-au dezvoltat la gravide cu intervalul mai mic de trei ani între sarcini, inclusiv 17 (20,5±4,6%) fiind multipare.

Un alt reper important în studiului realizat a fost evaluarea anamnezei extragenitale la gravidele din loturile de cercetare. Astfel, am determinat un procent înalt de patologie extragenitală

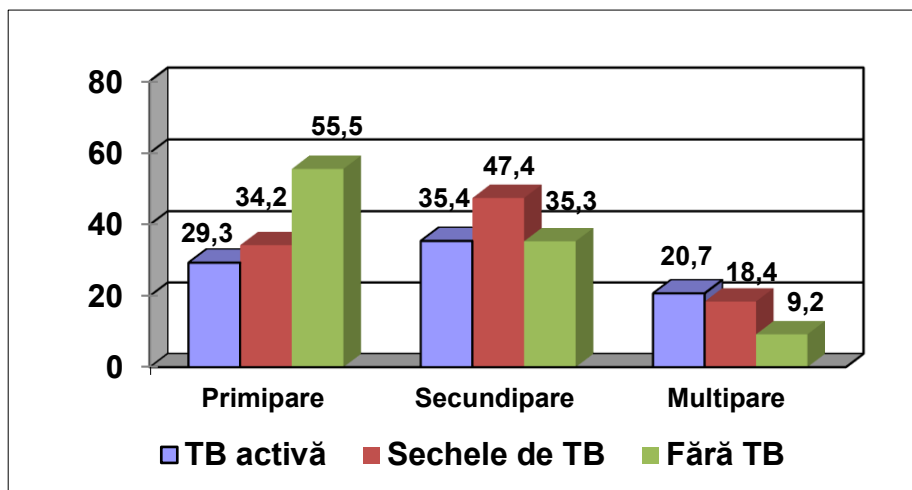


Figura 3.4. Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de paritate (%)

în lotul gravidelor cu TB activă – 53 ($64,6 \pm 5,3\%$) cazuri (OR 4,49; 95% CI 1,95-10,33; $p < 0,001$), cu sechele de TB – 27 ($71,1 \pm 7,4\%$), comparativ cu lotul gravidelor fără TB – 47 ($39,5 \pm 4,5\%$) cazuri ($p < 0,001$). În special, în structura patologiei extragenitale diagnosticate la gravidele din loturile de studiu, afecțiunile tractului excretor au fost înregistrate în 15 ($18,3 \pm 4,3\%$) cazuri în LB1A, comparativ cu 7 ($5,9 \pm 2,2\%$) la gravidele din LM1 ($p < 0,05$), iar maladiile sistemului respirator au fost determinate în 15 ($18,3 \pm 4,3\%$) cazuri și, respectiv, în 3 ($2,5 \pm 0,7\%$) cazuri ($p < 0,001$). Afecțiuni ale sistemului gastrointestinal au prezentat 6 ($7,3 \pm 2,9\%$) din gravide din LB1 și 6 ($5,0 \pm 1,3\%$) din LM1 ($p > 0,05$). Frecvent, la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele fără tuberculoză, s-au identificat patologii cronice ale ficatului – 8 ($9,8 \pm 3,3\%$) și, respectiv, 3 ($2,5 \pm 0,7\%$) cazuri ($p < 0,05$). Infecția cu HIV a fost constatată doar în LB1A în 3 ($3,7 \pm 1,0\%$) cazuri. Diabet zaharat, tratament cu imunodepresante, citostatice, corticosteroizi sau hormoni nu a raportat niciuna dintre gravide (figura 3.5).

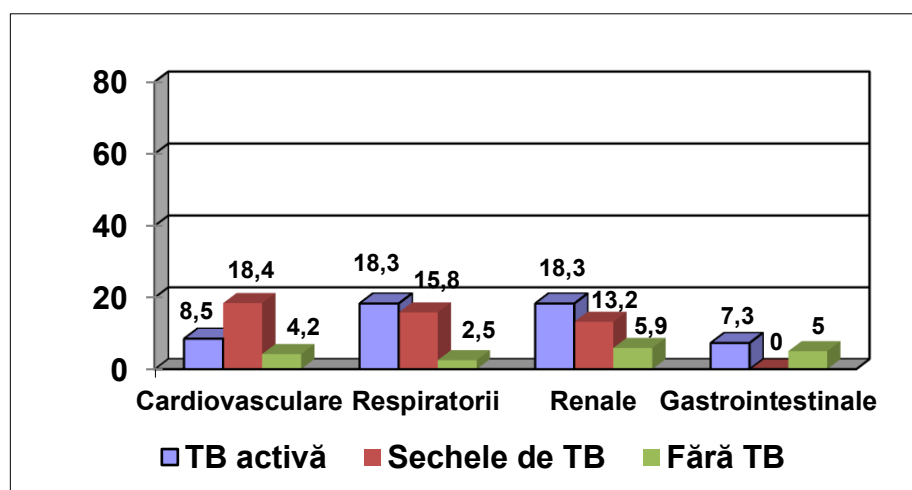


Figura 3.5. Nivelul morbidității extragenitale la gestantele incluse în studiu (%)

Trebuie de specificat că în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii s-a estimat un număr semnificativ mai mare de gravide examinate incomplet sau neexamine, comparativ cu gravidele cu sechele ale procesului tuberculos – 6 ($7,2 \pm 2,9\%$) cazuri versus 0 (0%) cazuri ($p < 0,05$), precum și cu gravidele fără tuberculoză – 1 ($0,8 \pm 0,18\%$) caz ($p < 0,05$).

Studiul desfășurat a determinat o incidență înaltă a deprinderilor nocive la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii – circa $\frac{1}{4}$ din cazuri, $28,1 \pm 5,0\%$ (OR 9,81; 95% CI 3,80-25,3; $p < 0,001$), predominând gravidele cu tabagism – 19 ($23,2 \pm 4,7\%$) cazuri, comparativ cu cele cu sechele ale procesului TB ($5,3 \pm 1,8\%$; $p < 0,01$) și cu gravidele fără TB ($2,5 \pm 0,7\%$; $p < 0,001$). Au consumat excesiv alcool 4 ($4,9 \pm 1,2\%$) paciente ($p < 0,05$). Consum de droguri nu a menționat nicio gravidă din toate loturile de studiu.

3.2. Particularitățile procesului tuberculos la gestante

În prezenta cercetare, a prezentat un interes deosebit studiul particularităților procesului tuberculos la gravide. Astfel, au fost supuse studiului gravidele din lotul cu TB activă a organelor respiratorii (LB1A).

Cercetând locul de constatare primară a procesului specific activ, am constatat că majoritatea cazurilor – 65 ($79,3 \pm 4,5\%$) – au fost depistate la nivelul asistenței medicale primare, celelalte – în staționarul obstetrical: 8 ($9,8 \pm 3,3\%$) cazuri, în centrul consultativ tuberculos: 9 ($11,0 \pm 3,5\%$) cazuri.

Analiza circumstanțelor de depistare a TB a constatat că majoritatea pacientelor – 73 ($89,0 \pm 3,5\%$) de cazuri din acest lot de studiu – s-au adresat de sine stătător cu acuze, 8 ($9,8 \pm 3,3\%$) gravide au fost depistate activ la dispensarizarea contingentelor din grupa de risc pentru TB, iar 1 ($1,2 \pm 0,6\%$) gravidă a fost depistată post-mortem.

Analizând diferitele metode de diagnostic al TB aplicate pacientelor din lotul de studiu, am constatat că proba Mantoux s-a efectuat în 47 ($57,3 \pm 5,5\%$) de cazuri, examenul radiologic până la sarcină – în 21 ($25,6 \pm 4,8\%$), examenul radiologic în sarcină – în 53 ($64,6 \pm 5,3\%$), microradiografia după naștere – în 2 ($2,4 \pm 0,8\%$), USG – în 12 ($14,6 \pm 3,9\%$), examenul sputei la BAAR – în 81 ($98,8 \pm 1,2\%$), examenul morfologic (citologie, biopsie etc.) – în 1 ($1,2 \pm 0,6\%$) caz, puncția pleurală – în 13 ($15,9 \pm 4,0\%$) cazuri.

O problemă stringentă în diagnosticul timpuriu al TB este efectuarea examenului radiologic la gravide, deoarece fricile medicilor, precum și refuzul frecvent al gravidelor, nu permit realizarea acestuia la momentul oportun și, astfel, determină dezvoltarea formelor grave și avansate de TB respiratorie, ce influențează negativ evoluția sarcinii, morbiditatea maternă și cea

perinatală. În cadrul studiului realizat, am determinat că radiografia cutiei toracice în timpul sarcinii, atât în scop de diagnostic, cât și în scop de control al eficienței tratamentului, a fost efectuată la 61 de gravide, și anume la 2 ($2,4 \pm 0,8\%$) gravide în trimestrul I de sarcină, la 16 ($19,5 \pm 4,4\%$) – în trimestrul II, iar la 43 ($52,4 \pm 5,5\%$) de gravide – în trimestrul III de sarcină. Este de specificat că, din motivul refuzului pacientelor, radiografia cutiei toracice în timpul sarcinii nu a fost efectuată la 21 ($25,6 \pm 4,8\%$) de persoane. Totodată, după naștere, radiografia cutiei toracice s-a efectuat la majoritatea gravidelor – 66 ($80,5 \pm 4,4\%$) de cazuri.

În funcție de mărimea infiltratului obținut, proba intracutanată cu tuberculină Mantoux a fost estimată ca negativă (lipsa infiltratului) la 3 ($3,7 \pm 1,0\%$) gravide, ca pozitivă (infiltrat de 5-20 mm) la 36 ($44,4 \pm 5,5\%$) și ca hiperergică (infiltrat >20 mm) la 4 ($4,9 \pm 1,2\%$) gravide. De subliniat că proba Mantoux nu s-a efectuat cu scop de diagnostic la 38 ($46,9 \pm 5,5\%$) de gravide.

Este necesar de a menționa că frecvent – în $96,3 \pm 2,0\%$ cazuri – a existat necesitatea de combinare a diferitor metode enumerate anterior în diagnosticul procesului tuberculos la gravide; astfel, două metode s-au aplicat în 31 ($37,8 \pm 5,4\%$) de cazuri, trei metode – în 34 ($41,5 \pm 5,4\%$), patru metode – în 7 ($8,5 \pm 3,0\%$), iar cinci metode – în 7 ($8,5 \pm 3,0\%$) cazuri. Metoda molecular-genetică (PCR) nu a fost aplicată la pacientele din acest lot.

Studiind termenul sarcinii la momentul dezvoltării procesului TB activ, am constatat că 1/2 dintre gravide ($41-50,0 \pm 5,5\%$ din cazuri) au achiziționat pentru prima dată TB, forma activă, pe parcursul sarcinii: în trimestrul I de sarcină s-au identificat 5 ($6,1 \pm 2,6\%$) gravide, în trimestrul II – 5 ($6,1 \pm 2,6\%$), iar în trimestrul III de sarcină – 31 ($37,8 \pm 5,4\%$). La 3-6 luni post-partum, TB a fost diagnosticată doar într-un caz.

Din totalul gravidelor cu forma activă a TB organelor respiratorii, 14 ($17,1 \pm 4,2\%$) cazuri au fost apreciate drept caz nou cu BAAR pozitiv, 45 ($54,9 \pm 5,5\%$) de cazuri – drept caz nou cu BAAR negativ, 17 ($20,7 \pm 4,8\%$) cazuri s-au identificat ca recidivă (3 cazuri sau $3,7 \pm 1,0\%$ fiind în trimestrul I de sarcină, 2 cazuri sau $2,4 \pm 0,8\%$ – în trimestrul II, 11 cazuri sau $13,4 \pm 3,8\%$ – în trimestrul III), 6 ($7,3 \pm 2,9\%$) cazuri au prezentat retratament după ce au fost pierdute din supraveghere (2 cazuri sau $2,4 \pm 0,8\%$ fiind în trimestrul II de sarcină, 2 cazuri sau $2,4 \pm 0,8\%$ – în trimestrul III, iar 1 caz sau $1,2 \pm 0,6\%$ – în primele 3-6 luni post-partum), (figura 3.6).

Studiul realizat a identificat mai multe cauze importante ale recidivelor sau ale retratamentului procesului tuberculos în sarcină ori în perioada post-partum. Cea mai frecventă cauză – 16 ($19,5 \pm 4,4\%$) cazuri – au constituit-o schimbările din organismul femeii, determinate de sarcină (proprietăți anabolice ale statutului hormonal). Totodată, s-a evidențiat impactul negativ major al lipsei tratamentului specific necesar asupra evoluției procesului tuberculos pulmonar în timpul sarcinii: în 8 ($9,8 \pm 3,3\%$) cazuri s-a constatat un tratament neregulat, în 5 ($6,1 \pm 2,6\%$)

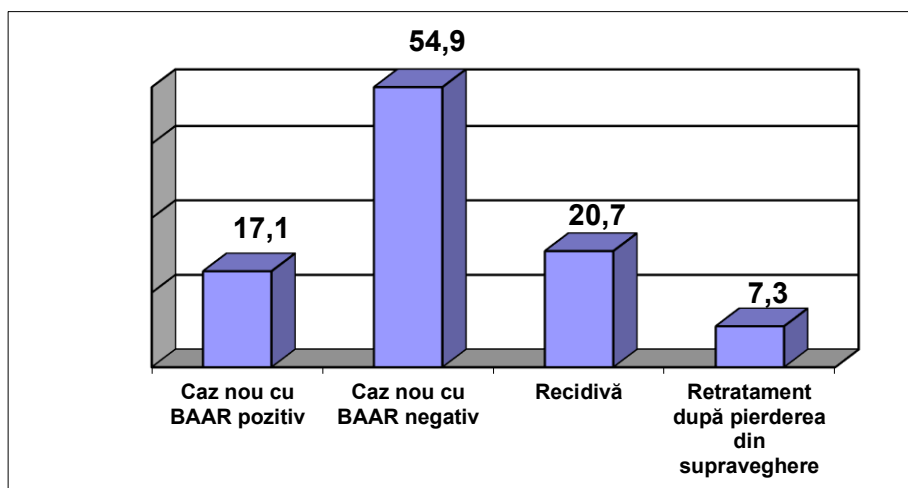


Figura 3.6. Clasificarea cazurilor supravegheate la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii (%)

cazuri – abandonul tratamentului, în 2 ($2,4 \pm 0,8\%$) – lipsa tratamentului, în 3 ($3,7 \pm 1,0\%$) cazuri – rezistență secundară la tratament. Menționăm că lactația a determinat dezvoltarea recidivei procesului tuberculos în 2 ($2,4 \pm 0,8\%$) cazuri, iar coinfecția HIV – într-un caz ($1,2 \pm 0,6\%$).

Gravidele din lotul de studiu cu tuberculoză activă a organelor respiratorii au fost luate în evidența cabinetelor de tuberculoză cu diferite forme clinice de TB. Cea mai frecventă formă clinică s-a constatat a fi TB pulmonară infiltrativă – 52 ($63,4 \pm 5,3\%$) de cazuri. Pe locul doi după frecvență s-a plasat pleurezia tuberculoasă cu 19 ($23,2 \pm 4,7\%$) cazuri. Forma nodulară s-a depistat la 4 ($4,9 \pm 1,2\%$) paciente, forma diseminată (miliară) – la 6 ($7,3 \pm 2,9\%$), iar forma fibrocavitară – la 5 ($6,1 \pm 2,6\%$). Într-un caz ($1,2 \pm 0,6\%$) s-a identificat tuberculom. Complex tuberculos primar și TB ganglionilor limfatici intratoracici nu au fost diagnosticate (figura 3.7).

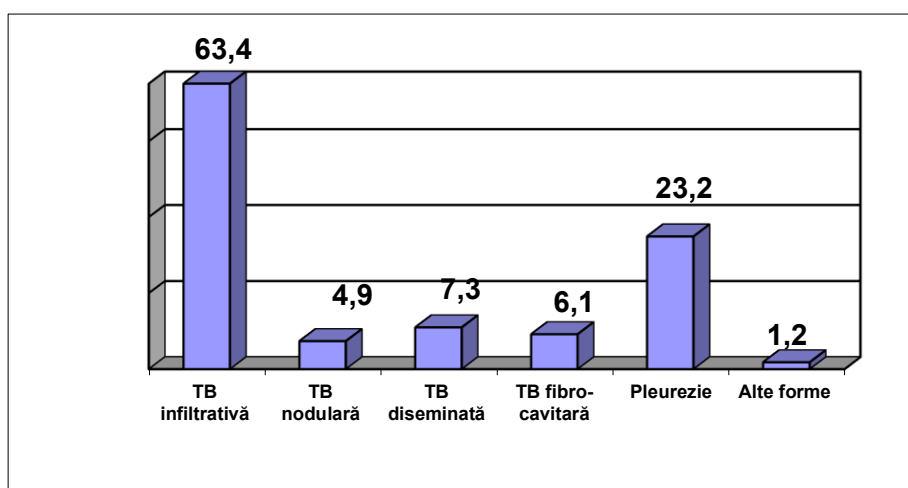


Figura 3.7. Frecvența formelor clinice de TB respiratorie la gravidele din lotul de studiu (%)

Totodată, TB extrarrespiratorie concomitentă a fost determinată în 2 cazuri: 1 ($1,2\pm0,6\%$) caz cu TB ganglionilor limfatici mezenterici, 1 caz ($1,2\pm0,6\%$) cu TB urogenitală și TB ganglionilor limfatici mezenterici.

A prezentat interes evaluarea clinică a procesului tuberculos la gravide, deoarece sursele bibliografice de specialitate menționează un tablou clinic mascat sau atipic al TB respiratorii la gravide [29, 48, 118, 141, 144]. Astfel, debutul acut al îmbolnăvirii de TB în timpul sarcinii a fost identificat la 31 ($51,7\pm6,5\%$) de gravide, s-a prezentat ca subacut la 27 ($45,0\pm6,4\%$) și s-a marcat ca unul asimptomatic la 2 ($3,3\pm0,9\%$) gravide. Acuze bronhopulmonare au prezentat 60 ($73,2\pm4,9\%$) de gravide. În majoritatea cazurilor, procesul specific a evoluat sub masca afecțiunilor respiratorii nespecifice, precum pneumonia – în 4 cazuri, bronșita – în 3, infecția virală acută – în 2 cazuri. Un caz a fost mascat sub formă de disgravidie timpurie în trimestrul I de sarcină.

La momentul îmbolnăvirii, gravidele cu forma activă a TB organelor respiratorii au prezentat diferite simptome clinice. Astfel, sindrom de intoxicație generală s-a identificat în 54 ($65,9\pm5,2\%$) de cazuri, tuse matinală cu/fără expectorații mici – în 58 ($70,7\pm5,0\%$) de cazuri, dureri în cutia toracică – în 30 ($36,6\pm5,3\%$) de cazuri. Tablou clinic de dispnee au prezentat 25 ($30,5\pm5,1\%$) de paciente. Pierderea masei corporale s-a stabilit la 11 ($13,4\pm3,8\%$) gravide. Hemoptizie au acuzat 2 ($2,4\pm0,8\%$) gravide. În peste 4/5 din cazuri ($66-80,5\pm4,4\%$), durata îmbolnăvirii cu TB a constituit mai puțin de un an. Totodată, o durată a îmbolnăvirii cu TB mai mare de un an au raportat 16 ($19,5\pm4,4\%$) gravide.

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 ($30,5\pm5,1\%$) de gravide s-a identificat faza evolutivă cu infiltrație a procesului specific pulmonar, la 13 ($15,9\pm4,0\%$) gravide – faza evolutivă cu distrucție, iar la 2 ($2,4\pm0,8\%$) – faza evolutivă cu diseminare. Cele mai multe au fost pacientele în faza regresivă cu resorbție – 29 ($35,4\pm5,3\%$) de cazuri. Totodată, fază regresivă cu îndurație s-a înregistrat la 3 ($3,7\pm1,0\%$) gravide, fază stabilizată cu vindecare – la 2 ($2,4\pm0,8\%$), proces evolutiv cu distrucție și diseminare – la 5 ($6,1\pm2,6\%$), proces regresiv cu resorbție și îndurație – la 2 ($2,4\pm0,8\%$), iar activitate severă evolutivă cu infiltrație, distrucție și diseminare a prezentat doar o gravidă ($1,2\pm0,6\%$).

În funcție de localizare, procesul TB s-a identificat a fi cu afectare respiratorie unilaterală în majoritatea cazurilor – 60 ($73,2\pm4,9\%$). Totodată, afectare bilaterală a organelor respiratorii au prezentat 22 ($26,8\pm4,9\%$) de gravide. În funcție de extinderea procesului TB la nivelul pulmonar, afectare limitată la 1-2 segmente s-a înregistrat la 47 ($65,3\pm5,3\%$) de gravide. Proces specific extins (≥ 3 segmente) au prezentat 25 ($34,7\pm5,3\%$) de gestante. În momentul nașterii, la o mare

parte a gravidelor din lotul de studiu – 60 (73,2±4,9%) – s-au diagnosticat BAAR- și nu eliminau MT, 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 4 (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 am abordat aspecte importante ale tratamentului gravidelor cu TB activă. Conform surselor bibliografice, principiile terapiei complexe se bazează pe respectarea dietei bogate în proteine, vitamine și microelemente, pe psihoterapie, regim medicamentos standardizat bifazic, asocierea medicamentelor tuberculostatice, regularitatea și continuitatea administrării lor, individualizarea terapiei, asigurarea confortului psihologic. În prezent, majoritatea specialiștilor respectă regimurile și schemele de tratament chimioterapic recomandate de OMS [178, 181, 182, 183, 184]. Astfel, la majoritatea gravidelor (82,9%) din lotul de studiu, tratamentul antituberculos a fost administrat conform schemei și regimului standardizat. Este necesar de menționat că schema individuală de chimioterapie s-a aplicat la 14 (17,1±4,2%) gravide din lotul de studiu (tabelul 3.2).

Studiind momentul inițierii terapiei antituberculoase specifice în timpul gestației, am constatat că 9 (11,0±3,5%) gravide au început utilizarea chimioterapicelor din trimestrul I de sarcină, 8 (9,8±3,3%) gravide – din trimestrul II. Majoritatea gestantelor lotului de studiu – 37 (45,1±5,5%) – au inițiat terapia specifică din trimestrul III de sarcină. Totodată, într-un singur caz (1,2±0,6%), tratamentul a fost inițiat post-partum.

Dat fiind faptul că în studiu au fost incluse și gravidele cu TB diagnosticată până la sarcină, 25 (30,5±5,1%) de paciente au debutat în sarcină deja pe fondul terapiei antituberculoase. Din totalul acestor gravide, doar una a abandonat tratamentul pe parcursul I trimestru de sarcină, din motivul fricii acțiunii embriotoxice a chimioterapicelor.

După cum am menționat anterior, majoritatea pacientelor incluse în studiu au achiziționat TB pe parcursul gestației. Astfel, la evaluarea tratamentului gravidelor din lotul de studiu, am determinat că terapia antituberculoasă specifică a fost administrată în trimestrul I de sarcină la 24 (29,3±5,0%) de gravide, în trimestrul II – la 20 (24,4±4,7%), iar în trimestrul III – la 53 (64,6±5,3%). În perioada de după naștere, terapia specifică a fost indicată la 44 (53,7±5,5%) de paciente. La insistența gravidelor (din motivul efectului potențial embryo- și fetotoxic al

Tabelul 3.2. Caracteristicile chimioterapiei specifice administrate gravidelor lotului de studiu (abs., %)

Caracteristicile	Lot TB activă (n=82)	
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)
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±0,8%
Preparate linia a II-a	3	3,7±1,0%

chimioterapicelor), tratamentul specific nu a fost administrat pe parcursul gestației în 11 (13,4±3,8%) cazuri.

Cu scop de tratament specific, gravidele au utilizat următoarele preparate antituberculoase de prima linie: izoniazidă în 71 (86,6±3,8%) cazuri, rifampicină în 68 (82,9±4,2%) cazuri, pirazinamidă în 64 (78,0±4,6%), etambutol în 64 (78,0±4,6%) cazuri, în timp ce streptomicina a fost indicată în doar 2 (2,4±0,8%) cazuri.

În cadrul tratamentului administrat, rezistența medicamentoasă are o importanță deosebită. Astfel, o rezistență medicamentoasă primară s-a constatat în 3 cazuri: la 2 preparate în 1 (1,2±0,6%) caz și la 3 sau mai multe – în 2 (2,4±0,8%) cazuri. Totodată, 60 (73,2±4,9%) de gravide nu au dezvoltat rezistență medicamentoasă primară. La 19 (23,2±4,7%) gravide nu a fost determinată prezența/lipsa rezistenței medicamentoase, în mare parte fiind paciente care nu au folosit chimioterapie în sarcină.

La pacientele lotului de studiu, în 5 (6,1±2,6%) cazuri a fost diagnosticată TB-MDR. Dat fiind faptul că nu există ghiduri valabile pentru asocierea TB-MDR cu sarcina, aceste bolnave au urmat un regim individual de tratament, dintre care în timpul sarcinii – 2 (2,4±0,8%) paciente, iar după naștere – 3 (3,7±1,0%).

În ce privește preparatele antituberculoase de linia a II-a, ele nu au fost administrate la majoritatea gravidelor incluse în studiu – 79 (96,3±2,1%) cazuri. Excepție a constituit acidul

para-aminosalicilic, care a fost indicat în 2 ($2,4 \pm 0,8\%$) cazuri, tioamidele (etionamida) – în 3 ($3,7 \pm 1,0\%$) cazuri, fluorochinolonele (moxifloxacină) – în 3 ($3,7 \pm 1,0\%$) cazuri; cicloserina a fost administrată într-un caz ($1,2 \pm 0,6\%$).

După cum am menționat anterior, în conformitate cu ghidurile și recomandările OMS, la gravidele lotului de studiu cu TB activă a fost aplicat tratament specific antituberculos bifazic (faza intensivă + faza de continuare). Durata tratamentului a variat mult: de la 1 lună până la 1 an, în funcție de mulți factori: forma clinică, activitatea, răspândirea procesului specific, tolerabilitatea chimioterapicelor, dezvoltarea rezistenței medicamentoase, momentul îmbolnăvirii (până la sarcină sau pe parcursul acesteia). Astfel, la $\frac{1}{2}$ din paciente, durata tratamentului a constituit 6 luni – 36 ($50,0 \pm 5,7\%$) de cazuri, fiind considerată una suficientă pentru vindecare la administrarea preparatelor antituberculoase de linia I (în lipsa dezvoltării rezistenței și cu respectarea tratamentului regulat), conform ghidurilor în vigoare [178]. În lotul studiat s-au identificat 8 ($11,1 \pm 3,7\%$) paciente care au primit chimioterapice toate nouă luni de sarcină.

Având în vedere importanța tratamentului etiopatogenetic și simptomatic în terapia complexă a TB respiratorii, gravidele lotului de studiu au luat concomitent preparate antiinflamatorii (vitamina B, vitamina C, corticosteroizi) în 76 ($92,7 \pm 2,9\%$) de cazuri, remedii de dezintoxicare – 34 ($41,5 \pm 5,4\%$), terapie imunomodulatorie – 2 ($2,4 \pm 0,8\%$), terapie simptomatică – 51 ($62,2 \pm 5,4\%$). Din lotul de studiu LB1A, doar o singură pacientă ($1,2 \pm 0,6\%$) a fost supusă tratamentului chirurgical (lobectomie) în timpul sarcinii. Se știe că chimioterapicele posedă un efect hepatotoxic pronunțat. De aceea, este important de menționat că majoritatea pacientelor au folosit preparate cu efect hepatoprotector – 73 ($89,0 \pm 3,5\%$) cazuri.

Un alt reper în evaluarea tratamentului antituberculos la pacientele lotului de studiu a fost toleranța chimioterapicelor. Astfel, am constatat că $\frac{1}{4}$ dintre pacientele lotului de studiu – 21 ($25,6 \pm 4,8\%$) – au acuzat diverse reacții adverse: reacții adverse slabe – 7 ($8,5 \pm 3,1\%$) cazuri, reacții adverse exprimate – 2 ($2,4 \pm 0,8\%$), reacții adverse de tip alergic – 7 ($8,5 \pm 3,1\%$), de tip toxic (hepatite toxice) – 3 ($3,7 \pm 1,0\%$) cazuri. Intolerabilitate la preparatele antituberculoase au prezentat 8 paciente: la un preparat – 5 ($6,1 \pm 2,6\%$) cazuri, la două preparate – 3 ($3,7 \pm 1,0\%$).

Datele studiului au demonstrat că rata dezvoltării rezistenței secundare la preparatele antituberculoase a fost una mică, de doar 3 cazuri: la 2 preparate principale (izoniazidă și rifampicină – multirezistență) – 2 ($2,8 \pm 0,9\%$), iar la 3 sau mai multe preparate (inclusiv izoniazidă și rifampicină – polirezistență) – 1 ($1,4 \pm 0,7\%$). Majoritatea pacientelor lotului de studiu nu au dezvoltat rezistența secundară – 58 ($81,7 \pm 4,3\%$) cazuri. Totodată, la 10 ($14,1 \pm 3,6\%$) gravide nu se cunoaște despre rezistența secundară la preparatele antituberculoase.

Rezultatele cercetării denotă că, după etapa I de tratament (faza intensivă), dintre pacientele bacilifere au fost abacilate 22 ($91,7 \pm 5,8\%$) de gravide și au rămas bacilifere doar 2 ($8,3 \pm 5,8\%$). Abacilarea MT s-a constatat primordial la a 2-a lună de tratament în 13 ($50,0 \pm 10\%$) cazuri și la a 3-a lună – în 7 ($26,9 \pm 8,9\%$). Începând cu luna a 4-a de tratament, abacilarea s-a înregistrat mai rar – 3 ($11,5 \pm 6,3\%$) cazuri, în luna a 5-a – 2 ($7,7 \pm 5,3\%$), în luna a 6-a – 1 ($3,8 \pm 1,1\%$) caz.

Evaluând rezultatele tratamentului antituberculos, am constatat că, după etapa I de tratament al gravidelor abacilifere, au fost obținute următoarele rezultate: vindecare clinică în 5 ($9,3 \pm 4,0\%$) cazuri, ameliorare în 46 ($85,2 \pm 4,8\%$) și stabilizarea procesului în 3 ($5,6 \pm 3,1\%$) cazuri. Totodată, după finalizarea curei depline de tratament, 34 ($42,5 \pm 5,5\%$) de paciente s-au vindecat, 29 ($36,3 \pm 5,3\%$) au finalizat tratamentul, 3 ($3,8 \pm 1,1\%$) au avut eșec terapeutic, iar 2 ($2,5 \pm 0,7\%$) paciente au abandonat tratamentul. La 12 ($15,0 \pm 4,0\%$) paciente, rezultatul tratamentului nu este cunoscut din motivul pierderii lor din supraveghere după finalizarea sarcinii. S-a apreciat că eșecul terapeutic survenit la 3 paciente a fost determinat de tratamentul incomplet și dezvoltarea rezistenței secundare într-un caz și doar de dezvoltarea rezistenței secundare – în 2 cazuri. În lotul LB1A a fost înregistrat un caz de deces matern, cauzat de progresarea și complicațiile TB.

Astfel, se poate rezuma că managementul TB la gravide și la mame în timpul alăptării are o importanță deosebită. Tratamentul timpuriu al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale. Totodată, în terapia gravidelor cu TB apar multe obstacole care pot determina scăderea bruscă a eficacității chimioterapiei. Printre acestea se numără: caracterul răspândirii și evoluției procesului tuberculos, masivitatea eliminării de bacili, polirezistența micobacteriilor, tolerabilitatea preparatelor chimioterapice, rezistența medicilor în prescrierea preparatelor antituberculoase, frica gravidelor de posibilele malformații fetale, prezența bolilor respiratorii concomitente etc. [85, 96, 103].

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 [59, 133]. 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 ($93,9 \pm 2,6\%$) 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 3.3).

Tabelul 3.3. Complicațiile sarcinii la gravidele din loturile de studiu (abs., %)

Complicația sarcinii	LB1A (n=82)		LB1B (n=38)		LM1 (n=120)		χ^2	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)		
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
Total	77	93,9±2,6	27	71,1±7,4	57	47,5±4,6	12,40	<0,001

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

La gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, s-a constatat o frecvență înaltă a anemiilor feriprive pe parcursul gestației, comparativ cu cele cu sechele ale procesului tuberculos – 69 (84,2±4,1%) cazuri și, respectiv, 22 (57,9±8,0%), p<0,01, și cu gravidele fără TB – 18 (15,0±3,3%) cazuri (p<0,001); gravidele din LB1A au dezvoltat această complicație 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 LB1B – 0 cazuri și, respectiv, 5 (13,2±5,5%), și cu gravidele din LM1 – 4 (3,4±0,9%) și, corespunzător, 12 (10,1±2,8%) cazuri.

Studiind gradul de prezentare a anemiei feriprive, am 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 ($7,9 \pm 4,4\%$) 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 am determinat o corelație directă între forma clinică și faza TB active și gradul anemiei feriprive pe parcursul gestației. Astfel, toate pacientele cu TB respiratorie forma fibrocavitară și diseminată, în faza evolutivă cu distrucție și diseminare, au prezentat gradele II și III de anemie feriprivă în sarcină. Analiza de corelație a relevat că, odată cu creșterea gradului de anemie feriprivă (absentă, gradul I, gradul II, gradul III), crește și severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență (TB pulmonară infiltrativă, pleurezie tuberculoasă, TB pulmonară nodulară, TB pulmonară diseminată (miliară), TB pulmonară fibrocavitară), precum și severitatea fazei procesului TB în momentul nașterii (stabilizare – vindecare, staționară- fără dinamică radiologică, regresivă – resorbție/indurație, progresivă – infiltrație, progresivă – distrucție/diseminare). Există o asociere 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 asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă, între gradul de anemie feriprivă și severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență ($r = 0,24$, $p < 0,05$). Nu a fost constatată o corelație semnificativă între gradul de anemie feriprivă și gradul de eliminare a MBT (nu elimină MBT, BAAR+, BAAR++, BAAR+++) în momentul nașterii ($r = 0,13$, $p > 0,05$).

Rezultatele studiului au identificat că una dintre complicațiile principale în sarcina asociată cu TB activă este iminența de întrerupere a sarcinii. Astfel, gestația la gravidele cu TB activă s-a complicat cu iminența de avort spontan tardiv în 15 ($18,3 \pm 4,2\%$) cazuri și cu iminență de naștere prematură în 23 ($28,1 \pm 5,0\%$) de cazuri, aceste complicații fiind mult mai frecvente, comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 4 ($3,3 \pm 0,9\%$) cazuri ($p < 0,01$) și, respectiv, 8 ($6,7 \pm 2,3\%$) cazuri ($p < 0,001$). În lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și în lotul celor cu sechele ale procesului tuberculos, nu au fost constatate diferențe autentice privind incidența iminenței de naștere prematură – 23 ($28,1 \pm 5,0\%$) și, respectiv, 9 ($23,7 \pm 6,9\%$) cazuri ($p > 0,05$).

În același timp, datele studiului denotă lipsa diferențelor statistic semnificative ($p > 0,05$) în toate loturile de studiu în ceea ce privește iminența de avort spontan precoce în trimestrul I – 9 ($11,0 \pm 3,5\%$) gravide cu TB activă a organelor respiratorii, 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) cu sechele ale procesului tuberculos și 13 ($10,8 \pm 2,9\%$) fără TB; disgravidie precoce – 2 ($2,4 \pm 0,8\%$) gravide cu TB activă, 4 ($10,5 \pm 5,1\%$) cu sechele și 7 ($5,8 \pm 2,2\%$) gravide fără TB; stări hipertensive în sarcină – 4 ($4,9 \pm 1,2\%$) gravide cu TB activă, 2 ($5,3 \pm 1,8\%$) cu sechele și 6 ($5,0 \pm 1,3\%$) fără TB.

Datele obținute în urma prezentei cercetări au demonstrat o incidență sporită a patologiei sistemului fetoplacentar în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, comparativ cu gravidele din alte loturi de studiu (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Complicațiile sistemului fetoplacentar la gravidele din loturile de studiu (abs., %)

Complicația sistemului fetoplacentar	Lot TB activă (n=82)		Lot TB sechele (n=38)		Lot fără TB (n=120)		χ^2	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)		
IFP cronică	15	18,3±4,2	11	29,0±7,4	6	5,0±1,3	8,796	<0,05
Polihidroamnios	3	3,7±1,0	2	5,3±1,8	1	0,8±0,19	2,974	>0,05
Oligoamnios	6	7,3±2,9	4	10,5±5,0	1	0,8±0,18	8,249	<0,001
RCIU	21	25,7±4,8	6	15,8±5,9	14	11,8±3,0	12,812	<0,01
Total	28	34,1±5,2	12	31,6±7,6	17	14,2±3,2	11,489	<0,01

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

În structura patologiei sistemului fetoplacentar, la gravidele din LB1A a prevalat RCIU – 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. Majoritatea cazurilor de IFP cronică erau diagnosticate în trimestrul III de sarcină 50,0±16,7% cazuri din LB1A versus 22,2±10,1% din LM1 (p<0,01), fiind în funcție de forma clinică și de faza procesului TB activ. Totodată, în lotul de studiu cu TB activă, patologia lichidului amniotic sub formă de polihidramnios s-a identificat mai rar – 3 (3,7±1,0%) cazuri – și nu a prezentat diferențe autentice (p>0,05), comparativ cu alte loturi de cercetare.

Pacientele cu patologie a sistemului fetoplacentar s-au aflat la tratament în staționar obstetrical mult mai rar în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii – 6 (21,4±7,9%) cazuri, comparativ cu cele cu sechele ale procesului tuberculos cu 5 (50,0±16,7%) (p<0,01) și cu gravidele fără TB cu 5 (27,8±10,1%) cazuri (p<0,05), aceasta fiind rezultatul duratei lungi de tratament antituberculos specific și al restricțiilor existente de spitalizare în staționarele obstetricale, determinate de formele active de TB.

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

Pentru evaluarea particularităților evoluției nașterii la femeile din loturile de cercetare, am studiat și am analizat termenul și modalitatea de finalizare a sarcinii, durata nașterii per vias naturalis, incidența și structura operațiilor cezariene, precum și complicațiile în travaliu.

În toate loturile de studiu, majoritatea nașterilor au avut loc la termen și, astfel, nu am constatat diferențe autentice ($p > 0,05$) în privința finalizării sarcinii prin naștere la termen – 66 ($80,5 \pm 4,4\%$) gravide cu TB activă a organelor respiratorii, 33 ($86,8 \pm 5,5\%$) cu sechele ale procesului tuberculos și 105 ($88,2 \pm 3,0\%$) fără TB, deși a fost relevată o tendință de creștere a acestui indicator la gravidele fără TB (figura 3.8).

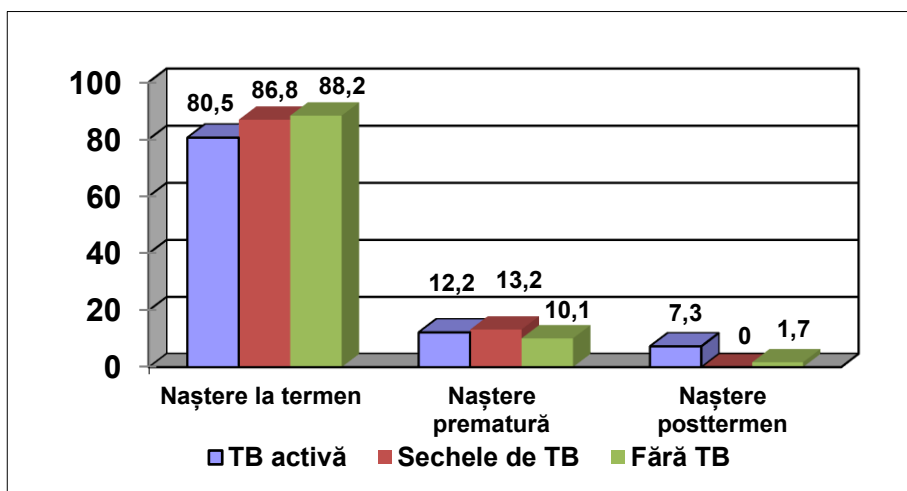


Figura 3.8. Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de termenul de finalizare a sarcinii (%)

În toate loturile de studiu a prevalat conduita nașterii per vias naturalis: 78 ($95,1 \pm 2,4\%$) cazuri în LB1A, 31 ($81,5 \pm 3,6\%$) în LM1 și 110 ($92,1 \pm 4,4\%$) în LB1B. Doar 4 ($4,9 \pm 1,2\%$) cazuri din LB1A s-au rezolvat prin operație cezariană. Indicațiile pentru operația cezariană au fost următoarele: decolare prematură a placentei normal inserate, prezentație pelviană, macrosomie fetală, insuficiența forțelor de contracție rebelă la tratament. Nu s-a identificat niciun caz de rezolvare a sarcinii pe cale abdominală din motivul formei severe de TB și a insuficienței respiratorii.

Cercetările științifice în domeniul patologiei extragenitale pe fundal de sarcină, susțin că pentru TB activă este caracteristică evoluția patologică a procesului de naștere [27]. În lucrarea prezentă, am încercat să specificăm acest moment. Astfel, în lotul gravidelor cu TB activă și în cel

cu sechele ale procesului tuberculos, am identificat frecvent nașteri complicate – 56 ($71,8 \pm 5,0\%$) cazuri și, respectiv, 25 ($65,8 \pm 7,4\%$), comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 51 ($42,5 \pm 4,6\%$) 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 3.5).

Tabelul 3.5. 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)		χ^2	p
	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)	Nr. abs.	$P_1 \pm ES_1$ (%)		
RPPA	27	$32,9 \pm 5,2$	10	$26,3 \pm 7,1$	32	$26,7 \pm 4,1$	1,005	$> 0,05$
Distocie dinamică uterină	15	$18,3 \pm 4,3$	0	0	2	$1,7 \pm 0,7$	15,848	$< 0,05$
Naștere rapidă și fulminantă	16	$19,5 \pm 4,4$	5	$13,2 \pm 5,5$	9	$7,5 \pm 2,5$	6,330	$< 0,05$
Traumatism obstetrical matern	37	$45,1 \pm 5,5$	16	$42,1 \pm 8,0$	21	$17,5 \pm 3,5$	19,769	$< 0,001$
Total complicații	56	$71,8 \pm 5,0$	25	$65,8 \pm 7,4$	51	$42,5 \pm 4,6$	8,161	$< 0,01$

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

Analizând evoluția clinică a nașterilor în lotul pacientelor cu TB activă, a fost estimată o incidența sporită a complicațiilor, precum distocia dinamică uterină în 15 ($18,3 \pm 4,3\%$) cazuri și ruperea prematură a pungii amniotice în 27 ($32,9 \pm 5,2\%$). În baza datelor obținute, se atestă o rată înaltă de traumatism obstetrical la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii – 37 ($45,1 \pm 5,5\%$), survenit din motivul nașterilor rapide și fulminante, frecvent înregistrate în acest lot de paciente – 16 ($19,5 \pm 4,4\%$) cazuri.

Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$) între loturile de studiu cu privire la durata totală a nașterii ($527,3 \pm 24,3$ minute la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, $451,7 \pm 37,7$ minute la cele cu sechele ale procesului tuberculos și $556,9 \pm 18,6$ minute la gravidele fără TB). Totodată, este de menționat că circa la 1/3 dintre pacientele LB1, durata nașterii a constituit până la șapte ore (figura 3.9).

Pierderea medie de sânge în nașterea naturală a fost, de asemenea, similară în toate loturile de studiu ($284,2 \pm 12,6$ ml la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, $267,1 \pm 19,1$ ml la cele cu sechele ale procesului tuberculos și $289,83 \pm 15,3$ ml la gravidele fără TB). Totodată, ținem să relatăm despre două cazuri de placentă aderentă (*placenta adherens*) în LB1A, cu pierdere de sânge peste 500 ml.

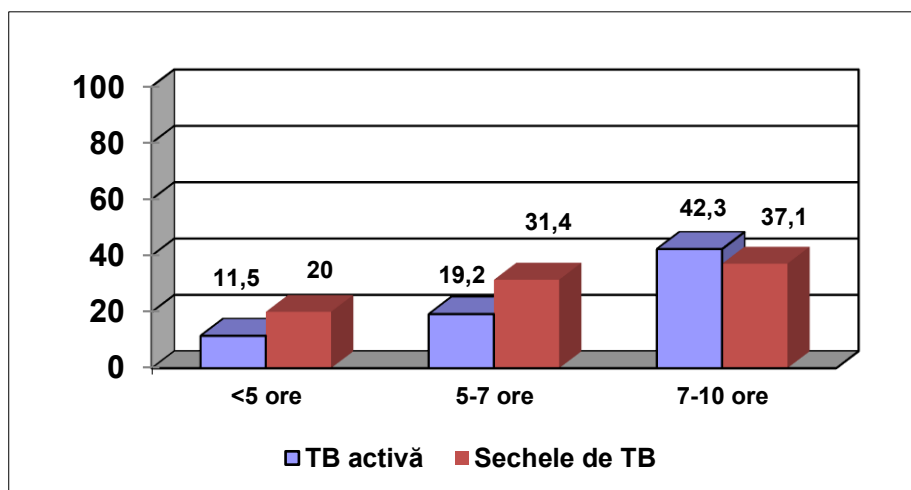


Figura 3.9. Repartizarea gestantelor din loturile de studiu în funcție de durata nașterii (%)

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

Un alt subiect important cu referire la sarcină și naștere 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 ($73,2 \pm 4,9\%$) cazuri, comparativ cu cele cu sechele ale procesului tuberculos – 36 ($94,8 \pm 3,6\%$) 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 ($13,6 \pm 7,5\%$) cazuri, cu MDR – 5 ($22,7 \pm 9,1\%$) cazuri, cu BAAR+++ – 3 ($13,6 \pm 7,5\%$) cazuri; cel mai frecvent, acest indicator negativ s-a atestat la pacientele cu BAAR+ cu distrucție și diseminare – 11 ($45,5 \pm 10,9\%$) cazuri.

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

Problema impactului TB asupra rezultatelor perinatale rămâne a fi una mai complexă. Conform surselor bibliografice, nu există date despre o creștere statistic semnificativă a malformațiilor congenitale la copiii născuți de la mame cu TB, deși prematuritatea, RCIUF, greutatea mică la naștere și mortalitatea perinatală înaltă au fost raportate frecvent [31, 60, 67, 85, 160]. Astfel, a prezentat o importanță incontestabilă evaluarea caracteristicilor nou-născuților, care

nu a constatat diferențe autentice ($p>0,05$) în loturile de studiu cu privire la numărul de copii născuți vii: 81 ($98,8\pm1,2\%$) cazuri în lotul gravidelor cu TB activă, 38 (100,0%) în lotul celor cu sechele ale procesului tuberculos și 120 (100,0%) în lotul gravidelor fără tuberculoză, dar nici cu privire la numărul de copii născuți la termen: 72 ($87,8\pm3,6\%$) în LB1A, 32 ($84,2\pm5,9\%$) în LB1B și 108 ($90,2\pm3,0\%$) în LM1. Numărul de copii născuți prematur de asemenea a fost similar în toate loturile de cercetare – 10 ($12,2\pm3,6\%$) cazuri în LB1A, 6 ($15,8\pm5,9\%$) în LB1B și 12 ($10,1\pm2,8\%$) în LM1 ($p>0,05$).

Analiza copiilor născuți prematur în funcție de termenul de gestație de asemenea nu a constatat diferențe autentice (figura 3.10).

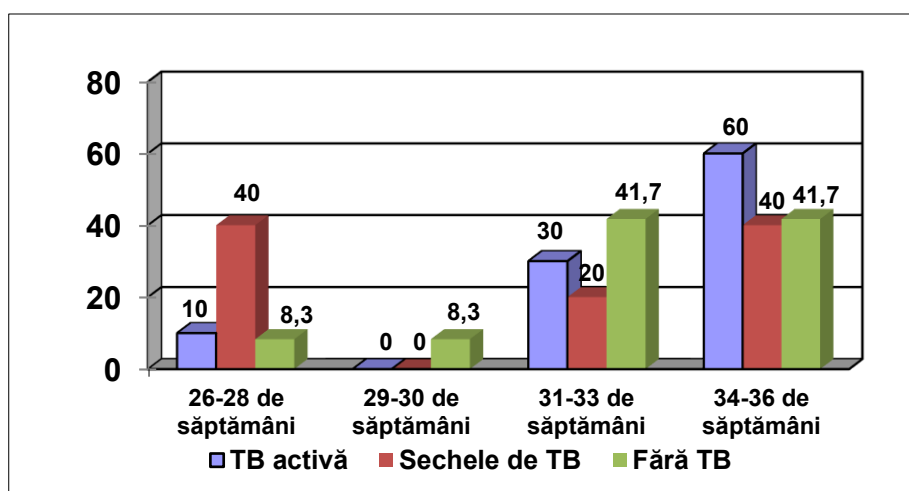


Figura 3.10. Repartizarea copiilor născuți prematur de gravidele din loturile de studiu în funcție de termenul de gestație (%)

Numărul copiilor în funcție de sex a fost, de asemenea, similar în toate loturile de studiu: copii de sex feminin – 47 ($57,3\pm5,5\%$) la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, 25 ($65,8\pm7,7\%$) la cele cu sechele ale procesului tuberculos și 61 ($51,3\pm4,6\%$) la gravidele fără TB ($p>0,05$).

Starea nou-născuților la naștere a fost apreciată după scorul Apgar. Conform datelor obținute, starea generală a copiilor incluși în studiu a fost satisfăcătoare în majoritatea cazurilor. O mare parte dintre ei au fost apreciați cu 7-8 puncte după scorul Apgar (tabelul 3.6). Într-un caz, în lotul de studiu, s-a constatat un deces intranatal al fătului prematur cu greutatea de 1248 g, determinat de decolarea prematură a placentei normal inserate.

Un factor cu influență directă asupra indicilor perinatali este masa corporală a nou-născuților la naștere. În urma studiului realizat, am constatat că majoritatea copiilor născuți în toate loturile de studiu au avut masa corporală peste 3000 g. Totodată, în LB1A, fiecare al 7-lea copil

Tabelul 3.6. Aprecierea nou-născuților din loturile de studiu după scorul Apgar în primul minut de viață (abs., %)

Scorul Apgar în primul minut de viață	Lot TB activă (n=82)		Lot TB sechele (n=38)		Lot fără TB (n=120)		χ^2	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)		
8-10 puncte	50	61,0±5,4	23	60,5±7,9	56	46,7±4,5	11,653	>0,05
6-7 puncte	28	34,2±5,3	12	31,6±7,6	59	49,2±8,1	6,029	>0,05
1-5 puncte	3	3,7±1,0	3	7,9±4,4	5	4,2±1,1	1,128	>0,05

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

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 (figura 3.11).

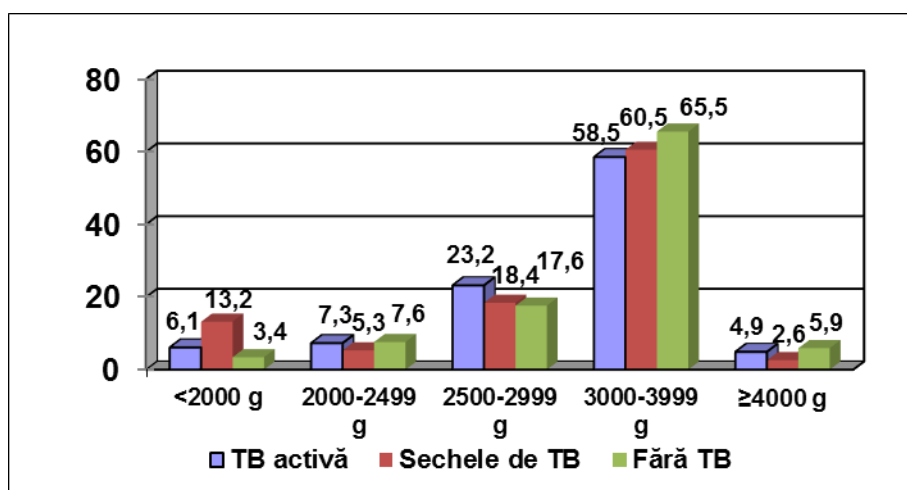


Figura 3.11. Repartizarea nou-născuților din loturile de studiu în funcție de masa corporală estimată la naștere (%)

Sursele bibliografice de specialitate relatează că tratamentul timpuriu al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [85, 96, 103]. Astfel, pe parcursul cercetării realizate, am 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 mai pronunțată și riscul de dezvoltare a RCIUF mai înalt. Concomitent cu reducerea masei corpului nou-născutului, crește gradul de eliminare a MBT în momentul nașterii. 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 asocieră directă, de intensitate medie și statistic semnificativă ($r=0,29$, $p<0,01$).

Studiul a identificat că valoarea medie a taliei nou-născuților, în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, a fost statistic mai mică ($49,7\pm0,3$ cm), comparativ cu gravidele fără TB ($51,18\pm0,3$ cm), $p<0,001$. În lotul gravidelor cu sechele ale procesului tuberculos, talia nou-născuților a prezentat valori similare ($49,2\pm0,7$ cm).

O importanță practică deosebită a avut-o evaluarea ratei de vaccinare cu BCG în loturile de studiu. Astfel, în urma realizării studiului, am constatat că rata de vaccinare cu BCG la a 2-a zi de viață în lotul gravidelor cu TB activă respiratorie – 69 ($85,2\pm3,9\%$) cazuri – a fost mult mai scăzută, comparativ cu cele fără TB – 116 ($97,5\pm1,4\%$) cazuri ($p<0,01$). În lotul gravidelor cu sechele ale procesului tuberculos, vaccinarea s-a efectuat în 31 ($81,6\pm6,3\%$) de cazuri. Studiul a determinat că, în LB1A, în 12 ($14,8\pm3,9\%$) cazuri vaccinarea nu a fost efectuată, din motivul identificării diferitor contraindicații la nou-născuții mamelor cu TB activă, cum ar fi 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 [51, 178].

Analiza pierderilor postnatale timpurii în greutate la nou-născuți a determinat o valoare medie statistic mai mare în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele cu sechele ale procesului tuberculos ($5,7\pm0,4\%$ și, respectiv, $4,4\pm0,4\%$; $p<0,05$) și cu gravidele fără TB ($5,7\pm0,4\%$ și, respectiv, $3,5\pm0,2\%$; $p<0,001$), fapt ce este în concordanță cu datele literaturii de specialitate [200, 201]. Astfel, circa 1/3 din copiii născuți din LB1A au prezentat pierderi patologice postnatale în greutate – 25 ($30,9\pm5,1\%$) cazuri, comparativ cu gravidele cu sechele ale procesului tuberculos – 4 ($10,5\pm5,0\%$; $p<0,01$), precum și cu cele fără TB – 6 ($5,0\pm1,3\%$; $p<0,001$).

TB are un impact negativ asupra stării nou-născutului, ce se manifestă printr-o incidență înaltă de morbiditate perinatală [59]. Astfel, evaluarea nou-născuților din lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii a diagnosticat multiple patologii neonatale, înregistrate semnificativ mai frecvent – 40 ($49,4\pm5,5\%$) cazuri, comparativ cu lotul fără TB – 27 ($22,7\pm3,8\%$; $p<0,001$). Totodată, incidența nou-născuților bolnavi în lotul cu sechele ale procesului tuberculos de asemenea a fost înaltă și a constituit 16 ($42,1\pm8,0\%$) cazuri ($p<0,05$), comparativ cu nou-născuții lotului de control (tabelul 3.7).

Conform datelor prezentului studiu, la copiii născuți de la mame cu TB activă infecția intrauterină a fost depistată în 9 ($11,0\pm3,5\%$) cazuri; encefalopatia hipoxico-ischemică de diferit

Tabelul 3.7. Structura patologiei neonatale la nou-născuții din loturile de studiu (abs., %)

Patologia neonatală	Lot TB activă (n=82)		Lot TB sechele (n=38)		Lot fără TB (n=120)		χ^2	p
	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)	Nr. abs.	P ₁ ±ES ₁ (%)		
Infecție intrauterină	9	11,0±3,5	5	13,2±5,5	0	0	15,071	p<0,01
Sindromul/Pneumopatie de aspirație	13	15,9±4,0	3	7,9±4,4	0	0	11,763	p<0,01
Anomalii congenitale de dezvoltare	4	4,9±1,2	2	5,3±1,8	0	0	6,166	p<0,05
Hemoragie/ischemie periferică	20	24,4±4,8	7	18,4±6,2	14	11,7±3,0	5,693	p<0,01
Total	40	48,8±5,5	16	42,1±8,0	27	22,5±3,8	16,161	p<0,001

Notă. Test statistic – aplicat χ^2 .

grad, care indică o stare de hipoxie intrauterină, a fost apreciată în 20 (24,4±4,8%) de cazuri, ceea ce este statistic semnificativ mai frecvent, comparativ cu gravidele fără TB (p<0,01).

Printre alte patologii neonatale constatate ale copiilor născuți de la mame cu TB activă, frecvent s-a atestat infecția intrauterină – 9 (11,0±3,5%) (OR 14,75; 95% CI 1,83-118,86; p<0,01) cazuri, sindromul de aspirare – 5 (6,2±2,7%) (OR 7,76; 95% CI 0,89-67,74; p<0,05), pneumopatia de aspirație – 8 (9,9±3,3%) (OR 12,93; 95% CI 1,59-105,52; p<0,01). Datele obținute denotă că în lotul cu TB activă se atestă un nivel crescut de RCIUF – 20 (24,7±4,8%) (OR 2,27; 95% CI 1,08-4,77; p<0,05) cazuri, comparativ cu celelalte loturi de studiu – 6 (15,8±5,9%) în LB1B și 15 (12,6±3,0%) în LM1. În lotul gravidelor cu TB activă au fost constatate 4 cazuri de anomalii congenitale de dezvoltare (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 am 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 embrio- sau fetotoxic posibil al preparatelor antituberculoase este deja depășit.

Analiza de corelație între patologia neonatală (infecția intrauterină, pneumopatia de aspirație, anomalii 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 asocieră 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 asocieră 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 ($r=0,19$, $p<0,05$).

Astfel, studiul retrospectiv efectuat pe un lot de 240 de paciente, care a inclus aspectele de evoluție a sarcinii și a nașterii la 82 de gestante cu TB activă a organelor respiratorii și 38 de gestante cu sechele posttuberculoase ale organelor respiratorii, în comparație cu 120 de gravide practic sănătoase, fără TB, a pus în evidență anumite particularități care țin de frecvența înaltă a complicațiilor în sarcină și la naștere la pacientele cu TB activă, precum și de afectarea stării fătului și a nou-născutului la acest contingent de femei.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. Impactul factorilor sociali este semnificativ în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, fiind înregistrate mai puține femei căsătorite – $47,6\pm 5,5\%$ (OR 0,32; 95% CI 0,18-0,56; $p<0,001$), cu studii superioare – $11,0\pm 3,5\%$ (OR 0,08; 95% CI 0,04-0,18; $p<0,001$), cu sediul de reședință în mediul urban – $35,4\pm 5,3\%$ (OR 0,21; 95% CI 0,12-0,38; $p<0,001$), și mai multe femei neîncadrate în câmpul muncii – $72,0\pm 5,0\%$ (OR 2,34; 95% CI 1,32-4,17; $p<0,01$).
2. 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 (OR 2,22; 95% CI 1,27-3,87; $p<0,01$). În acest lot de paciente, constituția normostenică a fost constatată statistic semnificativ mai rar – $68,7\pm 5,1\%$ (OR 0,21; 95% CI 0,10-0,43; $p<0,001$), iar constituția hipostenică cu greutate corporală redusă (≤ 50 kg) mult mai frecvent – $25,3\pm 4,8\%$ (OR 3,81; 95% CI 1,80-8,10; $p<0,001$).
3. Un rol major în dezvoltarea TB la gravide le revine anamnezei extragenitale agravate (boala ulceroasă, boli cronice ale aparatului respirator, boli psihice, ciroza hepatică/hepatită, infecția cu HIV) – $64,6\pm 5,3\%$ (OR 4,49; 95% CI 1,95-10,33; $p<0,001$) și deprinderilor dăunătoare (tabagism, consum excesiv de alcool) – $28,1\pm 5,0\%$ (OR 9,81; 95% CI 3,80-25,3; $p<0,001$), care au fost constatate mai frecvent în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, comparativ cu lotul cu sechele posttuberculoase și cu lotul-martor.
4. Studiarea particularităților de evoluție a sarcinii a pus în evidență o frecvență de 2 ori mai înaltă a complicațiilor (anemia feriprivă, iminența de avort spontan tardiv, iminența de naștere prematură) la gravidele cu TB activă, comparativ cu lotul-martor ($93,9\pm 2,6\%$ și $47,9\pm 5,8\%$, respectiv; OR 17,02; 95% CI 6,43-45,03; $p<0,001$), precum și de 2,4 ori mai frecvent afecțiunile sistemului fetoplacentar (insuficiență fetoplacentară cronică, polihidroamnios, oligoamnios,

- RCIUF, hipoxie cronică intrauterină) – $34,1 \pm 5,2\%$ și $14,2 \pm 3,2\%$, respectiv (OR 3,14; 95% CI 1,58-6,24; $p < 0,01$).
5. Cercetarea efectuată denotă că gravidele cu TB activă, comparativ cu gravidele din lotul-martor, prezentau o evoluție mai complicată a nașterii: 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; $p > 0,05$).
 6. Studiul realizat a demonstrat că TB activă maternă, comparativ cu lotul-martor, are o influență negativă asupra nou-născutului, ce se caracterizează prin incidența crescută a RCIUF – $24,7 \pm 4,8\%$ (OR 2,27; 95% CI 1,08-4,77; $p < 0,05$), a sindromului de aspirare – $6,2 \pm 2,7\%$ (OR 7,76; 95% CI 0,89-67,74; $p < 0,05$), a pneumopatiei de aspirație – $9,9 \pm 3,3\%$ (OR 12,93; 95% CI 1,59-105,52; $p < 0,01$) și a infecției intrauterine – $11,0 \pm 3,5\%$ (OR 14,75; 95% CI 1,83-118,86; $p < 0,01$).
 7. Analiza de corelație a evidențiat că odată cu severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență și cu severitatea fazei procesului TB la naștere crește gradul de anemie feriprivă ($r = 0,38$, $p < 0,001$); concomitent cu creșterea gradului de eliminare a MBT în momentul nașterii se reduce masa corpului nou-născutului ($p = -0,36$, $p < 0,01$), iar infecția intrauterină ($r = 0,30$, $p < 0,01$), RDIF ($r = 0,29$, $p < 0,01$), hemoragia/ischemia periferică ($r = 0,25$, $p < 0,05$) și patologia neonatală în total ($r = 0,31$, $p < 0,01$) sunt asociate cu gradul de eliminare a MBT la naștere, patologia neonatală în total se corelează cu severitatea formei clinice a TB la luarea în evidență ($r = 0,19$, $p < 0,05$).
 8. Rata de malformații congenitale fetale determinate de administrarea preparatelor antituberculoase în trimestrul I de sarcină ($1,2 \pm 0,6\%$) nu întrece rata acestui indicator din populația generală.
 9. 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 4, 5, 6).

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

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

În temeiul algoritmului propus *Algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă* (Anexa 5), în scopul analizei particularităților de evoluție și al optimizării conduitei sarcinii și a nașterii la femeile cu tuberculoză a organelor respiratorii în condițiile monitorizării dispensarizate cât și al aprecierii clinice și paraclinice a impactului tratamentului antituberculos la gravidele cu TB, a fost realizat un studiu prospectiv, care a inclus 232 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 41 de ani (vârsta medie = $25,94 \pm 0,4$ ani). Lotul general de studiu a fost divizat în două subloturi:

1. LB2 – 116 gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, în vârstă de 19-41 de ani.
2. LM2 – 116 gravide practic sănătoase, cu vârsta între 18 și 35 de ani.

Loturile de studiu nu se deosebeau statistic semnificativ în funcție de vârstă: valoarea medie a vârstei la femeile din LB2 era similară cu valoarea medie a vârstei la cele din LM2 ($25,48 \pm 0,7$ ani și, respectiv, $26,4 \pm 0,5$ ani; $p > 0,05$).

În funcție de vârstă, femeile au fost repartizate în trei grupuri: 17-29 de ani – 188 (81,0%) de femei, 30-39 de ani – 42 (18,1%) de femei, 40-41 de ani – 2 (0,9%) femei (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu prospectiv conform criteriului de vârstă

Vârsta (ani)	LB2		LM2	
	abs.	%	abs.	%
17-29	90	77,6	98	84,5
30-39	24	20,7	18	15,5
40-43	2	1,7	-	-
Total	116	100,0	116	100,0

Analiza gestației a relevat că frecvența gravidelor primigeste era mai mare în LM2, comparativ cu LB2: 54 ($46,6 \pm 6,6\%$) și, respectiv, 32 ($27,6 \pm 5,9\%$), $p > 0,05$, iar frecvența gravidelor multigeste era mai mică – 62 ($53,4 \pm 6,6\%$) și, corespunzător, 84 ($72,4 \pm 5,9\%$) cazuri ($p > 0,05$), deși aceste diferențe nu au atins semnificație statistică.

În funcție de paritate, de asemenea, nu au fost constatate diferențe autentice: 50 ($43,1 \pm 6,5\%$) de gravide din LB2 și 60 ($51,7 \pm 6,6\%$) din LM2 erau primipare, 44 ($37,9 \pm 6,4\%$)

de gravide din LB2 și 44 (37,9±6,4%) din LM2 erau secundipare, iar 22 (19,0±5,2%) de gravide din LB2 și 12 (10,3±4,0%) din LM2 erau multipare (figura 4.1).

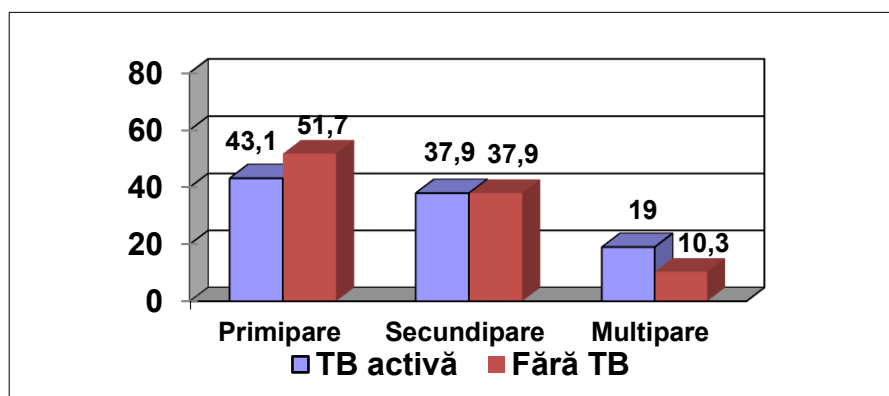


Figura 4.1. Repartizarea gravidelor din loturile de studiu în funcție de paritate (%)

Analizând datele privind impactul TB active la gravidele incluse în studiu asupra evoluției sarcinii, am constatat că pacientele cu TB activă în 106 (91,4±3,7%) cazuri (RR 1,96; 95% CI 1,60-2,40; $p < 0,001$), comparativ cu cele fără TB în 54 (46,6±6,6%) cazuri, mult mai frecvent au dezvoltat diferite complicații ale gestației, precum: iminență de avort spontan precoce – 12 (10,3±4,0%) cazuri ($p < 0,05$), patologie a sistemului fetoplacentar – 38 (32,8±6,2%; $p < 0,001$), iminență de naștere prematură – 24 (20,7±5,3%; $p > 0,05$), disgravidie precoce – 8 (6,9±3,3%; $p > 0,05$) cazuri (figura 4.2).

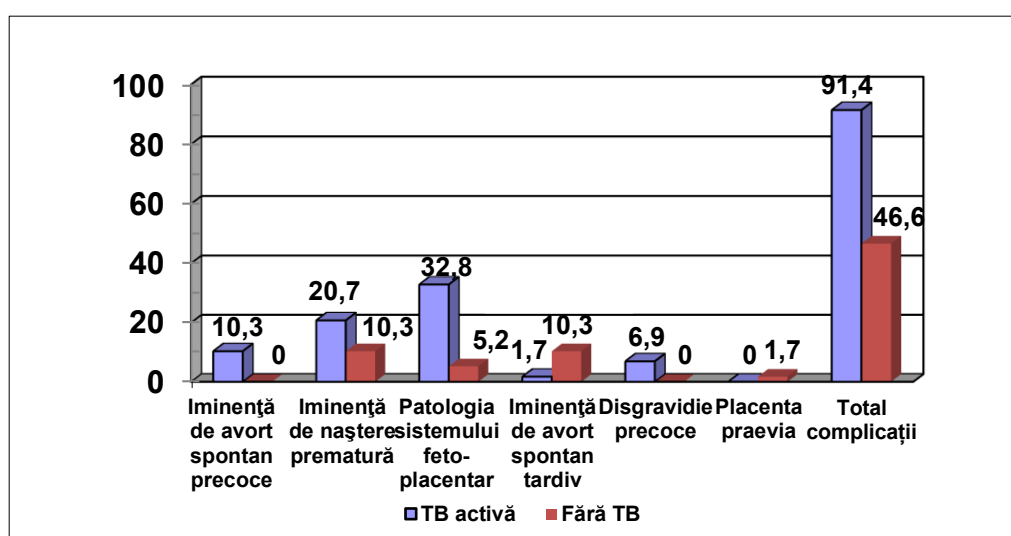


Figura 4.2. Complicațiile sarcinii la gravidele din loturile de studiu (%)

Datele studiului retrospectiv au confirmat că sindromul anemic cronic este frecvent înregistrat la gravidele cu TB activă. Astfel, toate gravidele incluse în studiul prospectiv au utilizat

preparate cu fier pe parcursul sarcinii. Cu toate acestea, 94 (81,0±5,2%) de gravide din LB2 au prezentat anemie feriprivă de diferit grad pe parcursul sarcinii versus 24 (20,7±5,3%) din LM2 ($p<0,001$). În special, la mai mult de ½ dintre gravidele LB2 a fost diagnosticată anemia feriprivă de gradul I – 74 (63,8±6,3%) cazuri, comparativ cu 22 (19,0±5,2%) în LM2 ($p<0,001$). Ținem să menționăm că la 18 (15,5±4,8%) gravide din LB2 din start s-a identificat gradul II de anemie feriprivă versus 2 (1,7±0,7%) din LM2 ($p<0,01$). Studiind incidența anemiilor feriprive în funcție de termenul de gestație, am constatat că, în lotul gravidelor cu TB activă, anemiile feriprive mai frecvent s-au înregistrat în trimestrul III de sarcină – 88 (75,9±5,6%) cazuri ($p<0,001$) (figura 4.3).

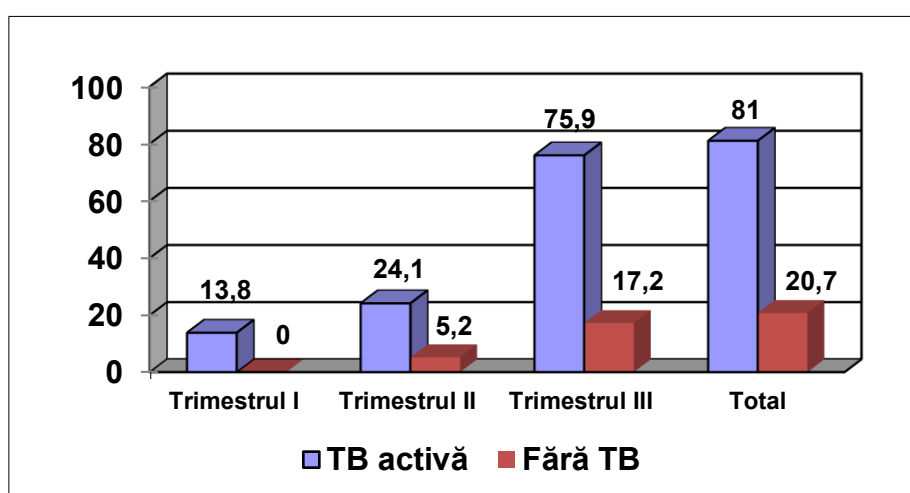


Figura 4.3. Incidența anemiei feriprive la gravidele din loturile de studiu (%)

Foarte importantă este evaluarea patologiei sistemului fetoplacentar. Patologia lichidului amniotic sub formă de polihidroamnioză a fost atestată la 12 (10,3±4,0%) gravide din LB2 și la 4 (3,4±0,9%) din LM2 ($p>0,05$). Totodată, oligoamnioza a fost identificată doar printre gravidele din LB2 – 8 (6,9±3,3%) cazuri ($p>0,05$).

În cadrul studiului, am constatat că fiecare al 6-lea caz de sarcină a fost complicat cu RCIUF. Astfel, în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii s-au depistat 18 (15,5±4,8%) cazuri de RCIUF. Totodată, în lotul fără TB s-au identificat doar 2 (1,7±0,7%) gravide cu această patologie ($p<0,05$).

În diagnosticul TB active la gravide cât și în evaluarea procesului specific depistat, în prezentul studiu a fost utilizat *Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide* (Anexa 4).

Astfel, din totalul gravidelor cu forma activă a TB organelor respiratorii, majoritatea – 74 (63,8±6,3%) – au fost apreciate drept cazuri noi cu BAAR negativ. Totodată, 10 (8,6±3,7%) erau cazuri noi de TB cu BAAR pozitiv, 24 (20,7±5,3%) au prezentat recidiva maladiei, iar

8 ($6,9 \pm 3,3\%$) paciente au fost clasate drept cazuri de retratament după eșecul din caz nou (figura 4.4).

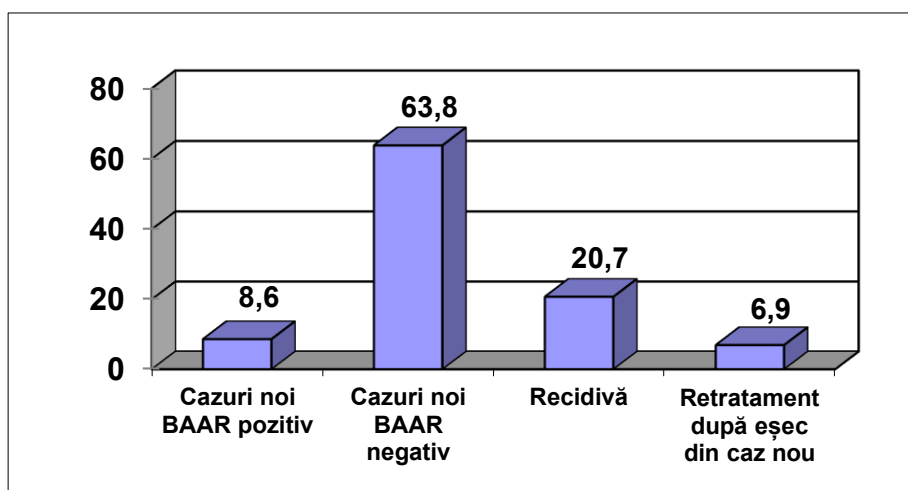


Figura 4.4. Clasificarea cazurilor supravegheate la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii (%)

Cercetarea realizată a estimat că circa 2/3 din numărul total al gravidelor lotului cu TB activă au fost luate în evidența cabinetelor de tuberculoză cu forma pulmonară infiltrativă – 72 ($62,1 \pm 6,4\%$) de cazuri. Iar 1/3 din paciente au fost diagnosticate cu alte forme clinice ale TB respiratorii, precum TB pulmonară nodulară în 2 ($1,7 \pm 0,7\%$) cazuri, TB pulmonară diseminată (miliară) în 8 ($6,9 \pm 3,3\%$), TB pulmonară fibrocavitară în 8 ($6,9 \pm 3,3\%$), pleurezie tuberculoasă în 32 ($27,6 \pm 5,9\%$) de cazuri. Tuberculom a fost constatat în 2 ($1,7 \pm 0,7\%$) cazuri. Totodată, așa forme clinice cum ar fi complexul tuberculos primar și TB al ganglionilor limfatici intratoracici nu au fost identificate. Astfel, la gravidele lotului LB2 au predominat formele de TB pulmonară infiltrativă și pleurezia tuberculoasă (figura 4.5). În 10 ($6,1 \pm 2,6\%$) cazuri a fost diagnosticată TB-MDR și în 2 ($1,7 \pm 0,7\%$) cazuri – coinfecția HIV.

A prezentat interes evaluarea particularităților procesului specific la gravidele lotului de studiu. În funcție de localizare, afectare tuberculoasă unilaterală au prezentat 70 ($60,3 \pm 6,4\%$) de paciente. Totodată, procesul specific bilateral s-a identificat în 46 ($39,7 \pm 6,4\%$) de cazuri. În lotul evaluat, în majoritatea cazurilor – 64 ($71,1 \pm 6,0\%$) – s-a constatat extinderea limitată a procesului tuberculos la 1-2 segmente. Procesul extins la ≥ 3 segmente pulmonare s-a constatat în cca 1/3 cazuri – 26 ($28,9 \pm 6,0\%$).

În momentul nașterii, majoritatea gravidelor – 100 ($86,2 \pm 4,5\%$) – nu eliminau MT. Totodată, 16 gravide erau bacilifere la naștere: 12 ($10,3 \pm 4,0\%$) gravide au prezentat BAAR+ și 4 ($3,4 \pm 0,9\%$) au fost diagnosticate cu BAAR+++.

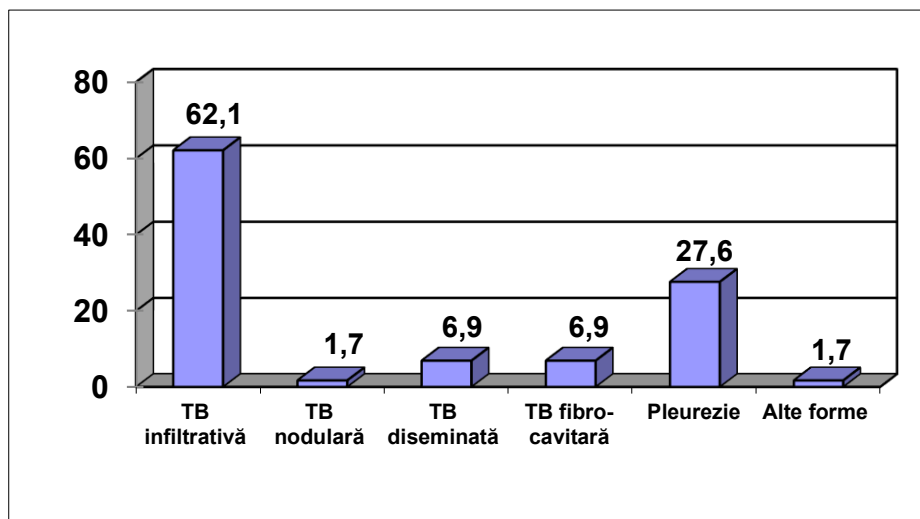


Figura 4.5. Frecvența formelor de tuberculoză la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii (%)

Studierea particularităților evoluției nașterii nu a constatat diferențe autentice ($p > 0,05$) în loturile de studiu cu privire la finalizarea sarcinii prin naștere la termen: 108 (93,1 $\pm$ 3,3%) cazuri în LB2 și 116 (100,0%) în LM2, deși a fost atestată o tendință de creștere a acestui indicator la gravidele fără TB. Menționăm că nașteri premature au avut loc doar la gravidele din LB2 – 8 (6,9 $\pm$ 3,3%) cazuri, $p > 0,05$ (figura 4.6).

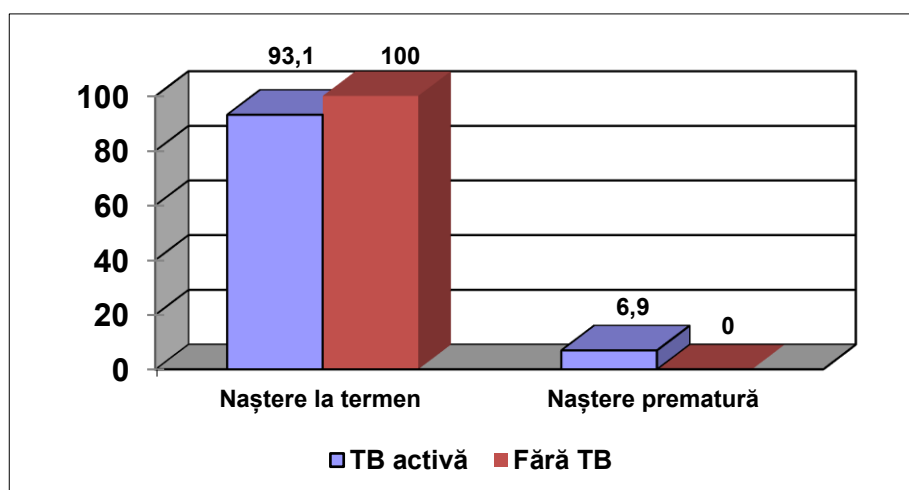


Figura 4.6. Termenul de gestație la naștere la gravidele din loturile de studiu (%)

Astfel, la vârsta de 29-30 de săptămâni de gestație s-au născut 2 copii, iar la termenul de 34-36 de săptămâni de gestație – 6 copii.

Estimând rezultatele studiului efectuat, am constatat că gravidele din LB2 au avut cu certitudine mai frecvent o evoluție complicată a nașterii per vias naturalis – 86 (84,3 $\pm$ 4,8%) cazuri, comparativ cu gravidele din LM2 – 62 (54,4 $\pm$ 6,5%) cazuri ($p < 0,01$).

Nu au fost constatate diferențe autentice ($p>0,05$) în loturile de studiu cu privire la durata totală a nașterii ($466,49\pm225,0$ minute în LB2 și $491,14\pm21,4$ minute în LM2) și la durata primei perioade de naștere ($431,08\pm24,0$ min. în LB2 și $446,93\pm20,4$ min. în LM2), deși a fost relevată o tendință de micșorare a acestui indicator la gravidele cu TB activă. Totodată, durata perioadei a doua de naștere a fost mai mică în lotul gravidelor cu TB activă, comparativ cu lotul celor fără TB ($25,71\pm1,8$ min. și, respectiv, $35,32\pm1,5$ min.; $p<0,001$). Totuși, nașteri cu o durată <5 ore s-au constatat de două ori mai frecvent la pacientele cu TB activă, comparativ cu cele fără TB.

Pierderea medie de sânge în naștere era, de asemenea, similară în ambele loturi de studiu ($274,12\pm9,7$ ml în LB2 și $257,37\pm6,1$ ml în LM2, $p>0,05$). Însă, în funcție de nivelul pierderii sangvine, au fost constatate diferențe statistice semnificative: pierderea sub 250 ml era mai frecventă în LM2 – 74 ($64,9\pm6,3\%$) cazuri versus 36 ($35,3\pm6,3\%$) în LB2 ($p<0,01$); pierderea în limitele 250-500 ml era mai frecventă în LB2 – 64 ($55,2\pm6,4\%$) cazuri versus 40 ($35,1\pm6,3\%$) în LM2 ($p<0,01$), iar pierderea sangvină peste 500 ml a fost similară în ambele loturi de studiu – 2 ($2,0\pm0,7\%$) cazuri în LB2 ($p>0,05$).

Copiii din ambele loturi de studiu s-au născut vii. Majoritatea copiilor s-au născut la termen: 108 ($93,1\pm3,3\%$) în LB2 și 116 ($100,0\%$) în LM2 ($p>0,05$), fără diferențe autentice între loturi. Totodată, în lotul de bază s-au născut 8 copii prematuri ($6,9\pm3,3\%$).

În baza datelor antropometrice, cercetarea efectuată a apreciat că valoarea medie a masei corporale a nou-născuților din LB2 ($3164,43\pm69,2$ g) a fost semnificativ mai mică decât cea a nou-născuților din LM2 ($3453,45\pm54,4$ g), $p<0,05$. În ambele loturi de studiu au prevalat copiii născuți cu greutatea în limitele 3000-3999 g – 74 ($63,8\pm6,3\%$) cazuri în LB2 și 88 ($75,9\pm5,6\%$) în LM2 ($p>0,05$). Totodată, este necesar de menționat că în LM2 nu s-au născut copii cu masa corporală sub 2500 g. Circa 1/3 dintre nou-născuții de la mame cu TB activă ($31\pm6,0\%$) au avut masa corporală sub 3000 g, comparativ cu $10,3\pm4,0\%$ în lotul fără TB.

După naștere, nou-născuții au fost evaluați după scorul Apgar la primul și la al cincilea minut de viață. La primul minut de viață, majoritatea copiilor au fost apreciați cu 8-10 puncte – 74 ($63,8\pm6,3\%$) în LB2 și 86 ($74,1\pm5,8\%$) în LM2 ($p>0,05$). Cu 6-7 puncte au fost apreciați cca 1/3 de nou-născuții din LB2 – 42 ($36,2\pm6,3\%$) cazuri, $p>0,05$ (figura 4.7). Scorul Apgar la al cincilea minut de viață, de asemenea, nu a prezentat diferențe autentice ($p>0,05$) între loturile de studiu: cu 8-10 puncte au fost apreciați 108 ($93,1\pm3,3\%$) nou-născuți din LB2 și 114 ($98,3\pm1,7\%$) din LM2, iar cu 6-7 puncte – 8 ($6,9\pm3,3\%$) copii din LB2 și 2 ($1,7\pm0,7\%$) din LM2. Copii cu scorul Apgar mai mic de 6 nu au fost înregistrați.

În conduita copiilor născuți de la mame cu TB activă, are o importanță deosebită rata lor de vaccinare în primele zile de viață. În lotul gravidelor cu TB activă, rata de vaccinare a

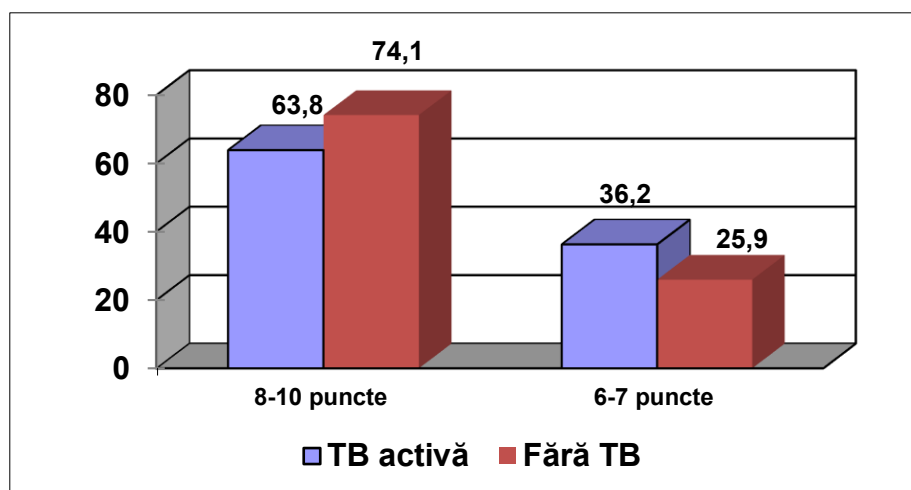


Figura 4.7. Repartizarea nou-născuților din loturile de studiu în funcție de scorul Apgar în primul minut de viață (%)

nou-născuților cu BCG la a 2-a – a 3-a zi de viață a fost mai mică – 100 ($86,2 \pm 4,5\%$) cazuri versus 116 (100,0%) în lotul fără TB ($p < 0,01$). Astfel, în lotul de bază nu au fost vaccinați 16 ($13,8 \pm 4,5\%$) nou-născuți ($p < 0,01$), 10 fiind de la mame cu BAAR+, iar la 6 au fost identificate diferite contraindicații pentru aplicarea vaccinului BCG. Ținem să menționăm că vaccinarea nou-născuților în lotul de studiu, s-a efectuat în funcție de statutul bacilifer al mamei, conform *Algoritmului profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă* (Anexa 6).

Analiza numărului de nou-născuți cu pierderi patologice postnatale timpurii în greutate (mai mult de 10% din masa corporală) a constatat un indicator cu certitudine mai mare în lotul cu TB activă, comparativ cu lotul fără TB: 30 ($25,9 \pm 5,8\%$) versus 6 ($5,2 \pm 1,6\%$) cazuri ($p < 0,01$).

Aprecierea nivelului de proteină C reactivă ca marker al gradului de sindrom inflamator a pus în evidență faptul că doar printre nou-născuții lotului LB2 s-a atestat un număr semnificativ de cazuri cu valoare pozitivă a proteinei C reactive – 20 ($17,2 \pm 5,0\%$; $p < 0,001$).

Datele literaturii denotă că pentru nou-născuții de la mame cu TB activă este caracteristic un nivel înalt de morbiditate perinatală. Astfel, cercetarea realizată a demonstrat că afecțiunile neonatale au fost diagnosticate mai frecvent în lotul cu TB activă – 54 ($46,6 \pm 6,6\%$) cazuri, comparativ cu lotul de control – 10 ($8,6 \pm 3,7\%$) cazuri ($p < 0,001$). Nou-născuții de la mamele cu TB au fost diagnosticați cu infecție intrauterină în 14 ($12,1 \pm 4,3\%$) cazuri ($p < 0,05$). În structura morbidității perinatale a nou-născuților din lotul cu TB activă, un procent înalt – 10 ($8,6 \pm 3,7\%$) cazuri – a fost determinat de encefalopatia hipoxico-ischemică, aceasta fiind cauzată, posibil, de hipoxia cronică intrauterină a fătului.

Au fost diagnosticate cu aceeași frecvență în ambele loturi de studiu ($p>0,05$) sindromul de aspirare – 2 ($1,7\pm0,7\%$) cazuri în lotul LB2, anomaliile de dezvoltare – 6 ($5,2\pm1,6\%$), cefalohematomul – 2 ($1,7\pm0,7\%$), bronhopneumonia – 4 ($3,4\pm0,9\%$). Traumatism natal nu a fost constatat la niciun nou-născut din loturile de studiu.

Așadar, evaluarea caracteristicilor nou-născutului a constatat valori medii ale masei corporale și ale taliei nou-născuților, precum și ale ratei de vaccinare semnificativ mai mici ($p<0,01$) în lotul de studiu cu TB activă. Totodată, numărul nou-născuților cu pierderi patologice postnatale timpurii în greutate și cu afecțiuni neonatale, inclusiv cu infecție intrauterină și encefalopatie hipoxico-ischemică, a fost mai mare ($p<0,001$) în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii. Rata valorilor pozitive ale proteinei C reactive era mai înaltă ($p<0,001$) la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele fără TB.

4.2. Evaluarea posibilităților fetale de adaptare la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii

Monitorizarea electronică a ritmului cardiac fetal are avantaje certe în urmărirea travaliului, comparativ cu auscultația cordului fetal, în special acolo unde riscul de suferință fetală este înalt [12].

Posibilitățile fetale de adaptare au fost studiate în baza scorului de evaluare a parametrilor cardiotocogramei (NICE 2010). Traseul cardiotocografic a fost înregistrat pe o durată de la minim 30 de minute și până la câteva ore la unele paciente, luând în calcul starea fătului, rezultatele CTG, durata nașterii și complicațiile care au apărut în naștere. Activitatea cardiacă fetală a fost evaluată prin aprecierea ritmului bazal, a amplitudinii oscilațiilor, prin prezența sau absența accelerațiilor și a decelerațiilor. În funcție de valorile parametrilor înregistrați, cardiotocografia a fost clasificată ca *normală*, *suspectă* sau *patologică*.

Traseu cardiotocografic normal a fost apreciat mai frecvent la gravidele din LM2 – 108 ($93,1\pm3,3\%$) cazuri, comparativ cu cele din LB2 – 82 ($74,5\pm5,7\%$) cazuri ($p<0,01$). Totodată, traseul cardiotocografic suspect s-a identificat mai frecvent la gravidele din LB2 – 26 ($23,6\pm5,6\%$) cazuri versus 8 ($6,9\pm3,3\%$) în LM2 ($p<0,05$). Ținem să menționăm că doar la gravidele din LB2 a fost constatat un traseu cardiotocografic patologic – 2 ($1,8\pm0,8\%$) cazuri. În lotul de control, au fost descrise 8 CTG suspecte ($6,9\pm3,3\%$) și 108 CTG normale ($93,1\pm3,3\%$). În pofida faptului că în toate cazurile de CTG înregistrate în lotul de paciente fără TB – 116 (100,0%) – parametrii ritmului bazal și amplitudinea au fost apreciați în limitele normei, în 10 ($8,6\pm3,7\%$) cazuri ($p>0,05$)

s-a înregistrat lipsa accelerațiilor pe traseul CTG și în 16 ($13,8 \pm 4,5\%$) cazuri – prezența decelerațiilor.

În lotul de cercetare LB2 au fost descrise 2 CTG patologice ($1,8 \pm 0,8\%$), 26 CTG suspecte ($23,6 \pm 5,6\%$) și 82 CTG normale ($74,5 \pm 5,7\%$) (figura 4.8).

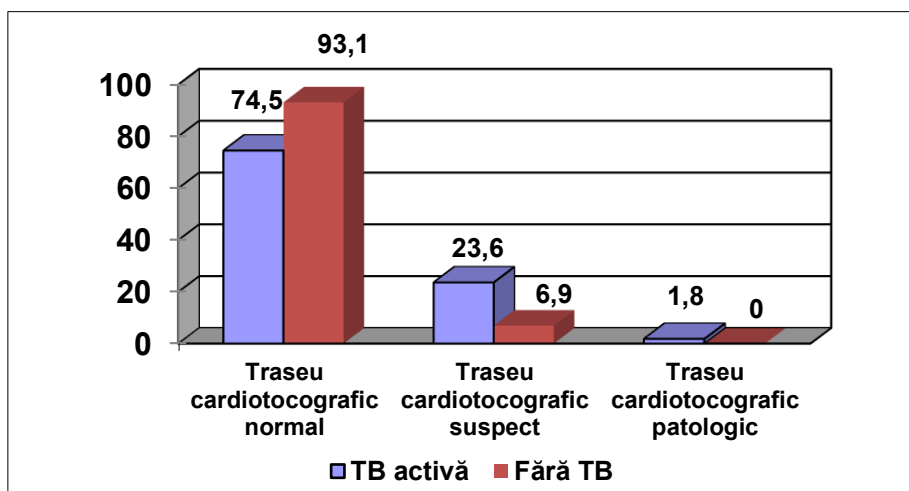


Figura 4.8. Rezultatele examenului cardiotocografic la gravidele din loturile de studiu (%)

În cazul cardiotocografiilor patologice, ritmul bazal și amplitudinea oscilațiilor înregistrate au fost în limitele normei, însă s-a determinat lipsa accelerațiilor și prezența decelerațiilor sporadice severe. Cazurile date s-au finalizat prin nașteri premature cu feți vii, fără anomalii congenitale, într-o asfixie medie, iar nou-născuții au fost apreciați cu 6-7 puncte după Apgar la un minut și la cinci minute.

În cazurile de CTG suspecte, în $96,4 \pm 2,4\%$ cazuri a fost determinat un ritm bazal normal. Totodată, tahicardia (>160 de bătăi/minut) a fost identificată la $3,6 \pm 1,0\%$ gravide cu TB activă. Adăugător, au fost atestate modificări ale amplitudinii oscilațiilor în $5,4 \pm 1,7\%$ cazuri: în $3,6 \pm 1,0\%$ cazuri a fost constatată amplitudinea săltătorie a oscilațiilor (>25 bătăi/minut) și în $1,8 \pm 0,8\%$ cazuri – amplitudinea silențioasă a oscilațiilor (<5 bătăi/minut). În $16,1 \pm 4,8\%$ cazuri s-a determinat o frecvență mărită a oscilațiilor (>6 oscilații/minut). La $14,3 \pm 4,6\%$ gravide din lotul LB2 accelerațiile lipseau. Totodată, în $21,4 \pm 5,4\%$ cazuri pe traseul CTG s-au determinat decelerații sporadice [3].

Pentru aprecierea importanței și a informativității examenului cardiotocografic fetal la pacientele cu TB activă a organelor respiratorii, am comparat rezultatele obținute după scorul de evaluare a parametrilor cardiotocografiei (NICE 2010) cu starea nou-născutului conform scorului Apgar.

Deși nu s-au constatat diferențe statistic semnificative, la pacientele din LM2 cu traseu cardiotocografic normal frecvența scorului Apgar de 8-10 puncte la 1 minut după naștere era mai mare – $65,9 \pm 6,2\%$ la gravidele din LB2 și $75,9 \pm 5,6\%$ la gravidele din LM2 ($p > 0,05$), iar la pacientele din LM2 cu traseu cardiotocografic suspect, frecvența acestui indicator era mai mică – $61,5 \pm 6,4\%$ în LB2 și $50,0 \pm 6,6\%$ în LM2 ($p > 0,05$).

Astfel, putem constata încă o dată importanța monitorizării stricte intrauterine a fătului în cazul sarcinilor cu risc sporit, iar cardiotocografia se prezintă ca una dintre cele mai simple, moderne, neinvazive și veridice metode de apreciere a stării fătului, ce satisface intru totul cerințele actuale, cu condiția că este înregistrată și interpretată corect.

În baza datelor literaturii de specialitate este cunoscută importanța efectuării examenului ecografic pentru specificarea parametrilor ce descriu dimensiunea fătului, variațiile posibile în cantitatea de lichid amniotic (polihidroamnios și oligoamnios), posibilele abateri în dezvoltarea placentei, unele anomalii ale dezvoltării fetale [41, 202, 203].

USG fetală a fost efectuată primordial pentru stabilirea vârstei de gestație, aprecierea deviației patternului de creștere normală a fătului în utero și depistarea antenatală a RCIUF. Aspectul placentei este un element sugestiv, maturizarea sa prea devreme fiind datorată deficitului de vascularizare, dereglării stimulării estrogenice sau reacțiilor imune din sistemul mamă – placentă – făt. Aprecierea gradului III de maturizare a placentei sau a prezenței calcinatelor în placentă este direct proporțională cu gravitatea complicațiilor perinatale [202, 203]. Examenul USG a evaluat localizarea, gradul de maturizare, morfologia, grosimea și prezența malformațiilor placentei (infarct, necroză ischemică, tromboză subcorială, corioangiom). Au fost determinate patologia cordonului ombilical (arteră ombilicală unică, circulare de cordon ombilical, nod veridic) și modificările lichidului amniotic.

Cei mai importanți indicatori fetometrici apreciați la examenul USG au fost: diametrul biparietal (BPD), circumferința craniului (CC), circumferința abdomenului (CA) și lungimea femurului (FL). În cadrul examenului USG, în LB2 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, față de doar $1,7 \pm 0,7\%$ cazuri în LM2 ($p < 0,05$).

Examenul USG nu a constatat diferențe semnificative în loturile de studiu privind localizarea placentei. Localizare anterioară a placentei a fost depistată la 72 ($63,2 \pm 6,3\%$) gravide din LB2 și la 64 ($55,2 \pm 6,5\%$) din LM2 ($p > 0,05$), localizarea posterioară a placentei – în 32 ($28,1 \pm 5,9\%$) cazuri în LB2 și în 48 ($41,4 \pm 6,5\%$) cazuri în LM2 ($p > 0,05$), iar localizarea fundică a placentei – în 10 ($8,8 \pm 3,7\%$) cazuri în LB2 și în 4 ($3,4 \pm 0,9\%$) cazuri în LM2 ($p > 0,05$).

Pe parcursul cercetării realizate, conform datelor USG, modificări ale placentei prezentau, în mare parte, pacientele din LB2 – 18 ($26,5 \pm 5,8\%$) cazuri, comparativ cu cele din LM2 – doar 2 ($1,7 \pm 0,7\%$) cazuri ($p < 0,05$). La gravidele cu TB activă au fost identificate 2 ($1,8 \pm 0,8\%$) cazuri de maturizare prematură a placentei, grosime anormală a placentei a fost apreciată în 8 ($7,0 \pm 3,4\%$) cazuri, îngroșarea placentei – în 6 ($5,3 \pm 1,8\%$) cazuri. Placentă neomogenă cu calcinate a fost depistată mai frecvent la gravidele din LB2 – 14 ($12,3 \pm 4,3\%$) cazuri, comparativ cu cele din LM2 – 2 ($1,7 \pm 0,7\%$) cazuri ($p < 0,05$), (figura 4.9).

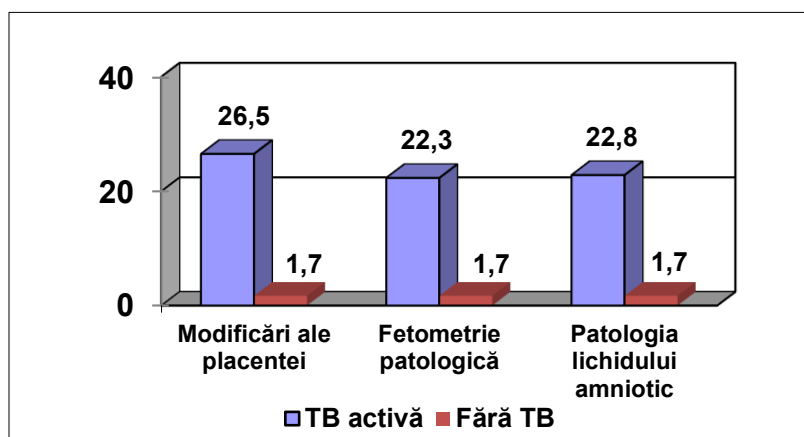


Figura 4.9. Rezultatele examenului ultrasonografic la gravidele din loturile de studiu (%)

Conform rezultatelor cercetării realizate, patologia lichidului amniotic la examenul USG a fost înregistrată mult mai frecvent în lotul gravidelor cu TB – $22,8 \pm 5,5\%$, comparativ cu LM2 – $1,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$). În special, incidența oligoamniosului s-a dovedit a fi mai înaltă la gravidele din LB210 – $8,8 \pm 3,7\%$ cazuri ($p < 0,05$). Prezența particulelor flotante în lichidul amniotic a fost identificată în 8 ($7,0 \pm 3,4\%$) cazuri ($p < 0,05$). Frecvența polihidroamniosului nu a prezentat diferențe autentice în ambele loturi: 4 ($3,5 \pm 0,9\%$) cazuri în LB2 și 2 ($1,7 \pm 0,7\%$) în LM2 ($p > 0,05$).

Ecografia Doppler asigură explorarea circulației sângelui în vasele sangvine și în inima copilului, în cordonul ombilical și în vasele sangvine din placentă, rezultate care au o mare importanță pentru identificarea malformațiilor cardiace, a anomaliilor vasculare și a modificărilor din placentă etc [202, 203].

Nu au fost remarcate diferențe autentice între indicatorii ecografiei Doppler în ambele loturi de studiu: indicele de rezistență alcătuia $0,60 \pm 0,01$ la gravidele din LB2 și $0,61 \pm 0,01$ la cele din LM2 ($p > 0,05$), indicele pulsatil – $0,89 \pm 0,02$ în LB2 și $0,88 \pm 0,02$ în LM2 ($p > 0,05$), iar raportul S/D a constituit $2,45 \pm 0,05$ la gravidele din LB2 și $2,43 \pm 0,04$ la cele din LM2 ($p > 0,05$); astfel, nicio gravidă din aceste loturi nu a prezentat insuficiență circulatorie acută.

Așadar, la paciențele cu TB activă a organelor respiratorii, la examenul USG, mai frecvent se constată modificări patologice în placentă, precum 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 paciențele cu TB activă.

Astfel, putem concluziona că, la evaluarea complexă a sistemului fetoplacentar, există necesitatea utilizării a trei metode de cercetare, care se completează reciproc: USG, CTG și Dopplerometria.

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

Pentru aprecierea funcției respiratorii la gravidele cu TB activă, a fost aplicată spirometria ca metodă de investigație prin care se măsoară capacitatea de respirație pulmonară. Scopul efectuării ei constă în aprecierea cantității de aer pe care o persoană o inspiră și o expiră la intervale anumite de timp, dar și a volumului maxim de aer pe care-l pot conține plămânii. Investigația este utilizată pentru a depista afecțiunile cronice ale bronhiilor și plămânilor (inclusiv a tuberculozei), pentru a diagnostica și a evalua corect gravitatea lor și pentru a le urmări evoluția [15].

Dereglările semnificative ale funcției respiratorii externe apar atunci când funcția pulmonară este deja afectată semnificativ, iar tratamentul administrat își pierde o parte din eficacitatea așteptată, astfel diagnosticul timpuriu al dereglărilor respiratorii funcționale în patologii pulmonare reprezintă o problemă foarte stringentă. În prezentul studiu a fost important de a evalua caracterul și gradul de afectare a funcției respiratorii sub influența TB active și a sarcinii.

Pentru aprecierea stării funcției respiratorii externe la gravidele cu TB activă, au fost determinați parametrii statici și dinamici, cum sunt volumul curent respirator, frecvența respiratorie, debitul ventilator de repaus, volumul expirat forțat, capacitatea vitală a plămânilor, indicele Tiffeneau, iar în urma testului funcțional a fost efectuată înregistrarea grafică a parametrilor sub formă de spiogramă. Devierile rezultatelor testării funcției respiratorii externe de la normele existente au fost clasate în trei tipuri: dereglări respiratorii de tip *obstructiv*, de tip *restrictiv* și de tip *mixt*.

Prin efectuarea spirometriei, am constatat că parametrii importanți ai acestui examen erau cu certitudine mai mici la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele din lotul-martor: volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) a constituit $80,37 \pm 3,3\%$ în

LB2 și $102,0 \pm 1,5\%$ în LM2 ($p < 0,001$). Capacitatea vitală forțată (CVF) s-a estimat la valori de $80,98 \pm 2,8\%$ în LB2 și de $97,15 \pm 1,6\%$ în LM2 ($p < 0,001$). Debitul expirator maxim instantaneu (PEF) a fost de $67,71 \pm 3,5\%$ în LB2 și de $97,38 \pm 2,3\%$ în LM2 ($p < 0,001$), debitul expirator la 25% din capacitatea vitală (FEF25) a constituit $86,80 \pm 5,2\%$ la gravidele din LB2 și $116,55 \pm 4,2\%$ la cele din LM2 ($p < 0,01$), debitul expirator la 50% din capacitatea vitală (FEF50) – $74,36 \pm 3,7\%$ în LB2 și $98,35 \pm 2,2\%$ în LM2 ($p < 0,001$), debitul expirator la 75% din capacitatea vitală (FEF75) – $71,35 \pm 3,3\%$ la gravidele din LB2 și $83,85 \pm 1,9\%$ la cele din LM2 ($p < 0,05$).

Doar raportul VEMS/CVF (indicele Tiffeneau) era similar în ambele loturi de studiu: $88,90 \pm 2,4\%$ la gravidele din LB2 și $91,1 \pm 1,4\%$ la gravidele din LM2 ($p > 0,05$).

Parametrii obținuți au fost plasați pe grafice reprezentative, elaborând curba *flux-volum* și curba *volum-timp* (figura 4.10).

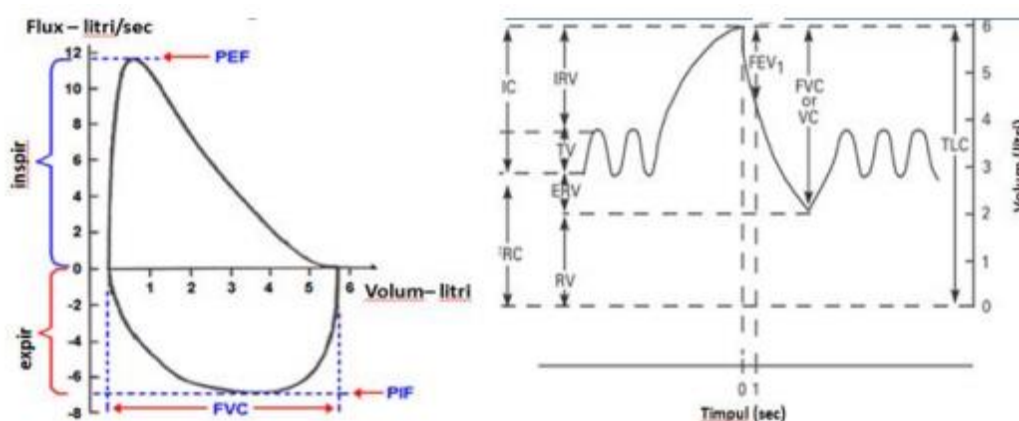


Figura 4.10. Reprezentarea grafică a parametrilor de bază ai funcției respiratorii externe (spirometrie)

Astfel, la gravidele cu TB se atestă disfuncții obstructive semnificative, manifestate prin VEMS redus și scăderea FEF25/FEF75. În lotul de bază, comparativ cu lotul-martor, mult mai frecvent s-au constatat dereglări respiratorii de tip restrictiv ($38,8 \pm 6,4\%$ versus $7,3 \pm 3,4\%$), fiind manifestate prin micșorarea concomitentă proporțională a VEMF și a CVF.

Este important de menționat că parametrii de bază ai funcției respiratorii sunt în diminuare la pacientele din LB2, comparativ cu LM2, începând cu prima jumătate a sarcinii, cu predominarea dereglărilor de tip restrictiv ($34,4 \pm 6,2\%$ versus $45,0 \pm 6,5\%$) și de tip mixt ($13,8 \pm 4,5\%$ versus $55,0 \pm 6,5\%$).

Aceste modificări patologice indică o pierdere a elasticității normale a țesutului pulmonar și micșorarea capacității de extindere, acestea reducând capacitatea de rezervă a aparatului respirator matern. În urma cercetării efectuate pe parcursul trimestrului II de sarcină, am

determinat că are loc o înrăutățire semnificativă a parametrilor de bază ai funcției respiratorii la femeile cu TB activă, comparativ cu gravidele fără TB (figura 4.11).

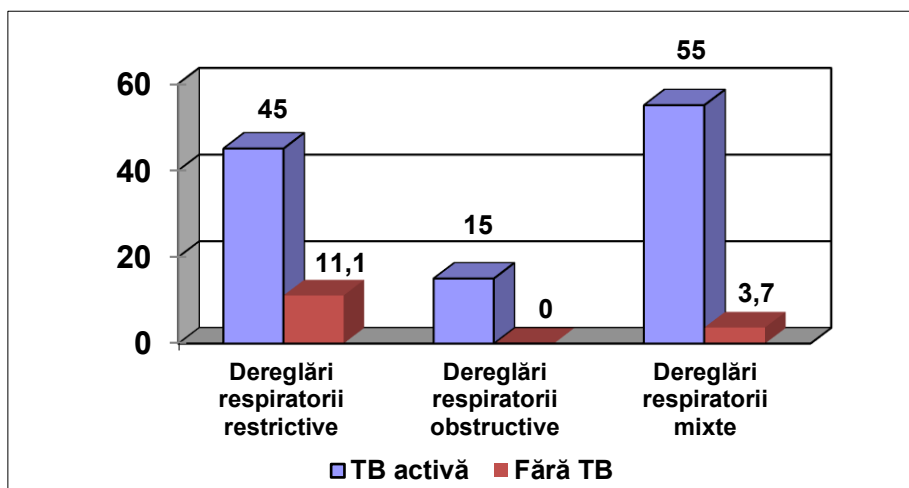


Figura 4.11. Rezultatele examenului spirografic la gravidele din loturile de studiu cu termenul de gestație peste 24 de săptămâni (%)

Astfel, a fost depistat că VEMS a constituit doar $73,1 \pm 5,0\%$ la gravidele din LB2, comparativ cu $101,15 \pm 2,1\%$ la cele din LM2. Diferențe statistic semnificative s-au obținut la compararea valorilor CVF, PEF, FEF25, FEF50 și FEF75 ($p < 0,05$).

În urma studiului efectuat, am determinat că în trimestrul 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 creșterea dereglărilor obstructive ($15,0 \pm 4,7\%$), comparativ cu rezultatele gravidelor cu TB pe parcursul trimestrului I de sarcină (figura 4.12).

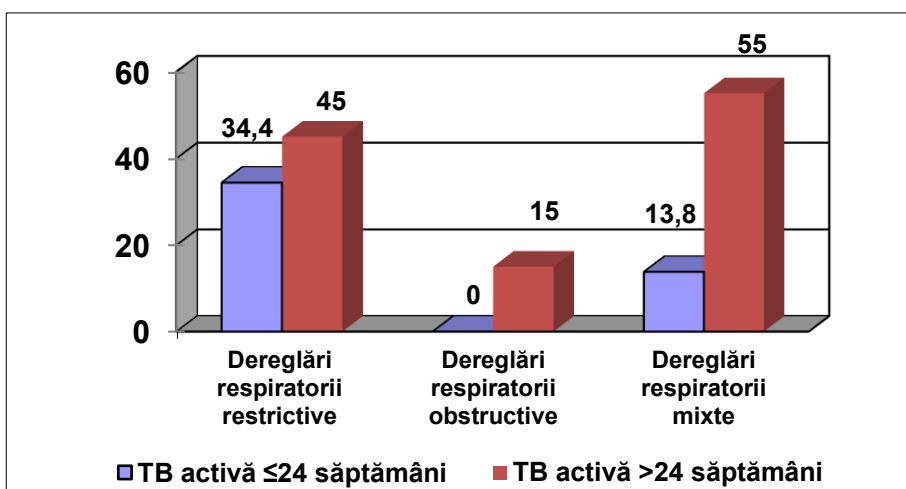


Figura 4.12. Rezultatele examenului spirografic la gravidele cu TB activă (%)

În LB2, mult mai frecvent s-au constatat dereglări respiratorii de tip restrictiv – 38 ($38,8 \pm 6,4\%$) versus 8 ($7,3 \pm 3,4\%$) cazuri ($p < 0,001$), precum și dereglări respiratorii de tip mixt – 30 ($30,6 \pm 6,0\%$) versus 2 ($1,8 \pm 0,8\%$) cazuri ($p < 0,001$), comparativ cu LM2 (figura 4.13).

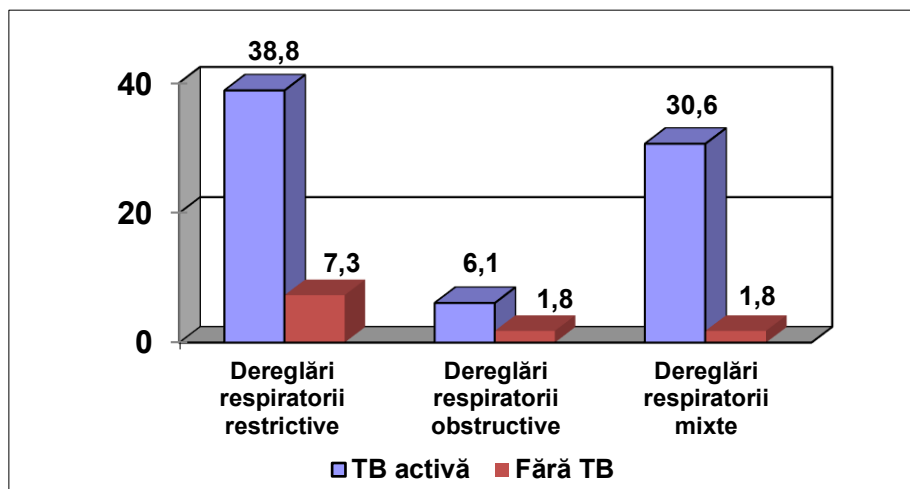


Figura 4.13. Rezultatele examenului spirografic la gravidele din loturile de studiu (%)

Dereglări respiratorii de tip restrictiv de gradul II au fost diagnosticate la 28 ($28,6 \pm 5,9\%$) gravide și de gradul III – la 10 ($10,2 \pm 4,0\%$) gravide din LB2, comparativ cu lotul-martor, în care au fost atestate doar 4 cazuri de dereglări respiratorii de tip restrictiv de gradul I și 4 cazuri de dereglări respiratorii de gradul II.

Dereglări respiratorii de tip mixt de gradul II au fost diagnosticate la 20 ($20,4 \pm 5,3\%$) gravide și de gradul III – la 10 ($10,2 \pm 4,0\%$) gravide din LB2. Dereglări respiratorii de tip mixt de gradul I au fost constatate doar la 2 ($1,8 \pm 0,8\%$) gestante din LM2.

Dereglări respiratorii de tip obstructiv de gradul II au fost identificate la 6 ($6,1 \pm 2,1\%$) gravide din LB2 și la 2 ($1,8 \pm 0,8\%$) din LM2 ($p > 0,05$).

Așadar, cercetarea funcției respiratorii externe la paciențele cu TB activă 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 sarcină. Modificările survenite dereglează mecanismul de oxigenare a sângelui la nivel pulmonar, agravând și mai mult starea de hipoxie cronică în organismul matern și condiționând multiple complicații materno-fetale menționate mai sus. Astfel, evaluarea funcției respiratorii externe la gravidele cu TB activă este foarte importantă în vederea prevenirii stării de hipoxie și de hipoxemie cronică severă la mamă și la făt, precum și pentru conduita corectă a sarcinii și corecția necesară a dereglărilor metabolice survenite.

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

Cercetarea realizată a identificat că $72,4 \pm 5,9\%$ din totalul gravidelor cu forma activă a TB organelor respiratorii erau cazuri noi.

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.

Se cunoaște că la utilizarea preparatelor antituberculoase este specifică dezvoltarea rezistenței la chimioterapie. Este de menționat faptul că majoritatea gravidelor cu TB activă incluse în studiu nu au dezvoltat rezistență primară la preparatele antituberculoase – 96 ($82,8 \pm 5,0\%$) cazuri. Totodată, aceasta s-a determinat la 1-3 preparate în 18 ($15,5 \pm 4,8\%$) cazuri în LB2. Posibil, aceste cazuri de rezistență au evoluat primar cu MDR. Însă, studiul realizat a determinat că fiecare a 6-a gravidă a dezvoltat rezistență secundară la preparatele antituberculoase – 18 ($15,8 \pm 4,8\%$) cazuri, care s-a realizat la 2-3 preparate principale, posibil din cauza nerespectării tratamentului indicat conform schemei.

Dat fiind faptul că $81,0 \pm 5,2\%$ din sarcini la gravidele din LB2 s-au complicat cu anemie prin carență de fier de diferit grad, analiza generală a sângelui la acest lot de paciente a relevat valori medii statistic semnificativ mai mici, comparativ cu gravidele din lotul-martor, ale hemoglobinei ($106,37 \pm 1,8$ g/l versus $119,48 \pm 1,4$ g/l, $p < 0,001$), ale 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 $35,48 \pm 0,4\%$, $p < 0,05$).

După cum se cunoaște, VSH-ul este un indicator de răspuns în faza acută a diferitor infecții. S-a constatat că gravidele din LB2 au prezentat o valoare medie a VSH mărită dublu, comparativ cu gravidele din LM2 – $42,07 \pm 1,8$ mm/oră versus $23,16 \pm 0,7$ mm/oră ($p < 0,001$).

După cum se menționează în sursele bibliografice în domeniu, intoxicația endogenă ce survine în procesul tuberculos activ, fiind determinată de creșterea proceselor catabolice în distrucția țesuturilor, se manifestă prin sporirea numărului de neutrofile nesegmentate, eozinopenie, limfopenie și monocitoză. Studiul nostru 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 $4,17 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$) și ale monocitelor ($9,70 \pm 0,6\%$ vs $5,86 \pm 0,4\%$, $p < 0,01$) erau statistic

semnificativ mai mari în LB2 decât în LM2. Nivelul leucocitelor era similar în ambele loturi de studiu ($8,12 \pm 0,4 \times 10^9$ la gravidele din LB2 și $7,62 \pm 0,2 \times 10^9$ la cele din LM2, $p > 0,05$).

Dat fiind faptul că pentru infecția TB activă este caracteristică sporirea fracțiilor α - și γ -globulinelor și micșorarea nivelului de albumine, foarte utilă în practica clinică este cercetarea fracțiilor proteice serice. În special, disproteinemia este caracteristică formelor infiltrative cu distrucție și fibrocavernoase de TB pulmonară. Ca rezultat al cercetării, în cadrul examenului primar am constatat prezența disproteinemiei la gravidele din LB2, cu micșorarea valorilor medii ale proteinei generale ($59,88 \pm 0,6$ g/l versus $67,73 \pm 0,4$ 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 din LM2.

Examenul biochimic al sângelui a relevat valori medii statistic semnificativ mai mici ale ASAT ($20,95 \pm 1,2$ u/l versus $23,79 \pm 0,7$ u/l, $p < 0,05$), bilirubinei generale ($8,47 \pm 0,5$ μ mol/l vs $12,28 \pm 0,2$ μ mol/l, $p < 0,01$), probei cu timol ($1,87 \pm 0,2$ unități vs $2,86 \pm 1,7$ unități, $p < 0,01$) la gravidele din LB2, comparativ cu gravidele din LM2.

Valorile medii ale fosfatazei alcaline ($109,49 \pm 3,5$ u/l vs $81,76 \pm 2,3$ u/l, $p < 0,001$) și ale fibrinogenului ($3,53 \pm 0,06$ g/l vs $3,24 \pm 0,08$ g/l, $p < 0,05$) erau statistic semnificativ mai mari la gravidele din LB2, comparativ cu cele din LM2, iar ALAT ($21,47 \pm 1,3$ u/l vs $20,59 \pm 0,7$ u/l, $p > 0,05$) și protrombina ($94,52 \pm 0,7\%$ vs $94,19 \pm 0,5\%$, $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

Analiza generală a sângelui și parametrii metabolismului au fost studiați în serul sangvin al gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii la debutul tratamentului chimioterapic și peste 1-2 luni de tratament. Estimarea în dinamică a parametrilor analizei generale a sângelui a relevat o creștere statistic semnificativă 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 $23,41 \pm 0,9\%$, $p < 0,01$), 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 $5,64 \pm 0,4\%$, $p < 0,01$) și VSH ($42,07 \pm 1,8$ mm/ora vs $34,63 \pm 1,8$ mm/ora, $p < 0,01$), 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 $5,00 \pm 0,5\%$, $p > 0,05$). Însă, nivelul eritrocitelor, hemoglobinei și hematocritului a rămas sub limita inferioară a normei, iar valoarea medie a VSH – mărită.

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 $8,47 \pm 0,5$ μ mol/l la $12,51 \pm 0,8$ μ 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±0,7 g/l, $p<0,01$), albuminelor (de la 32,82±0,3 g/l la 34,94±0,4 g/l, $p<0,05$) și globulinelor (de la 27,06±0,5 g/l la 29,07±0,6 g/l, $p<0,05$), o tendință de creștere a valorilor medii ale protrombinei (de la 94,52±0,7% la 94,97±0,9%, $p>0,05$) și ale fibrinogenului (de la 3,53±0,06 g/l la 3,71±0,1 g/l, $p>0,05$). Însă, nivelul ALAT, ASAT și al fosfatazei alcaline a depășit limita superioară a normei, ceea ce confirmă paraclinic efectul hepatotoxic al preparatelor antituberculoase.

Așadar, 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 a acționat negativ asupra funcției hepatice.

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

Scopul acestui compartiment al prezentei cercetări a fost de a stabili modificările morfologice și histologice ale complexului fetoplacentar, care au survenit pe fondul procesului tuberculos la gravidele cu tuberculoză.

În primele 24 de ore de la naștere, anexele fetale (placenta, membranele, cordonul ombilical) au fost supuse studiului morfologic prin aplicarea tehnicilor curente de macroscopie și histopatologie. În calitate de material pentru examinările morfologice au servit complexe placentare de la 232 (116 din LB2 + 116 din LM2) de nașteri. Examenul macroscopic a inclus evaluarea formei, a integrității, precum și organometria (culoare, lungime, lățime, grosime, greutate) anexelor fetale, prezența lobilor accesorii etc. Au fost studiate inserția cordonului ombilical, torsiunea, nodulii, pseudonodulii, numărul de vase și leziunile focale ale parenchimului discului (infarcte, trombi intervilari, hematom retroplacentar etc.). Ca material pentru examinările microscopice au servit complexe placentare de la 78 de paciente (46 din LB2 și 32 din LM2).

Studiind modalitatea de inserție a cordonului ombilical, a fost determinată inserția centrală a acestuia în majoritatea placentelor din ambele loturi – 106 (91,4±3,7%) cazuri în LB2 și 116 (100,0±%) în LM2. Menționăm că inserția marginală/laterală a cordonului ombilical, fiind un criteriu în plus pentru restricția reacțiilor placentare compensator-adaptive, a fost depistată în doar 10 (8,6±3,7%) cazuri din LB2. În toate placentele studiate, structura vasculară a cordonului ombilical a fost una normală din trei vase: o venă și două artere.

Estimarea comparativă a stării funcționale placentare a fost efectuată cu utilizarea următorilor indici clinico-morfologici ai complexului fetoplacentar: grosimea și greutatea placentei, diametrul și lungimea cordonului ombilical, coeficientul fetoplacentar, constatând variații semnificative între loturi (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Indicatorii morfometriei placentare la pacientele din loturile de studiu

Indicatorul	Lotul de bază (n=116)	Lotul de control (n=116)
Greutatea placentei, g	480,27±15,7***	546,72±12,63
Grosimea placentei, cm	2,69±0,08*	2,71±0,05
Diametrul cordonului ombilical, cm	1,20±0,01**	1,16±0,01
Lungimea cordonului ombilical, cm	56,57±0,53***	53,43±0,42
Coeficientul fetoplacentar	1,15±0,003*	1,16±0,02
Greutatea medie a fătului, g	3164,43±69,25**	3453,45±54,37
Lungimea medie a fătului, cm	49,72±0,3***	52,41±0,2

Notă. Diferențe statistic semnificative între LB2 și LM2: * – $p>0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

Astfel, greutatea medie a placentei la pacientele din lotul de bază a fost statistic semnificativ mai mică, comparativ cu lotul de control: 480,27±15,7g în LB2 și 546,72±12,63 g în LM2 ($p<0,001$). Grosimea medie a placentei a fost similară la pacientele din ambele loturi de studiu: 2,69±0,08 cm în LB2 și 2,71±0,05 cm în LM2 ($p>0,05$).

La examinarea cordonelor ombilicale, în ambele loturi s-a atestat lungimea lor medie similară – 56,57±0,53 cm în LB2 și 53,43±0,42 cm în LM2 ($p>0,05$). În structura anomaliilor cordonului ombilical evidențiem că în 12 (10,3±4,0%) cazuri în LB2 și în 10 (8,6±3,7%) în LM2 au fost estimate cordonuri ombilicale scurte. Cordonuri ombilicale lungi s-au identificat în 6 (5,2±1,6%) cazuri la pacientele din LB2 și în 6 (5,2±1,6%) cazuri la cele din LM2. În cadrul studiului nostru s-au constatat 12 cazuri de nod veridic: câte 6 (5,2±1,6%) cazuri în LB2 și LM2.

La examenul macroscopic s-a determinat că placentele erau formate corect; toate complexe placentare supuse examinării au avut formă de frunză. Suprafața fetală a placentelor a prezentat modificări de culoare – de la violaceu sau sâmbrie-roz la pal-rozaceu – în 20 (8,6±2,6%) de cazuri (figura 4.14). Pe suprafața maternă a placentei s-a determinat o diferențiere neuniformă a cotiledoanelor de diverse dimensiuni în 6 (2,6±0,8%) cazuri, cu prezența infarctelor solitare albicioase – în 12 (5,2±1,6%) cazuri. La secționare, am determinat parenchimul neuniform congestionat, cu unele zone mult mai stazate, în 24 (10,3±2,8%) de cazuri (figura 4.15). Totodată, la secționarea în serie, în 44 (37,9±6,4%) cazuri din LB2 versus 24 (20,7±5,3%) cazuri din LM2,

parenchimul placentar prezenta aspect spongios neuniform diferențiat, cu o consistență mult mai variată în unele cotiledoane. La revizia prin secționare, cotiledoanele respective aveau un aspect



Figura 4.14. Aspect macroscopic de ansamblu al complexului amnioplacentar cu infarcte în aria corioamniosului placentar și chist al corioamniosului

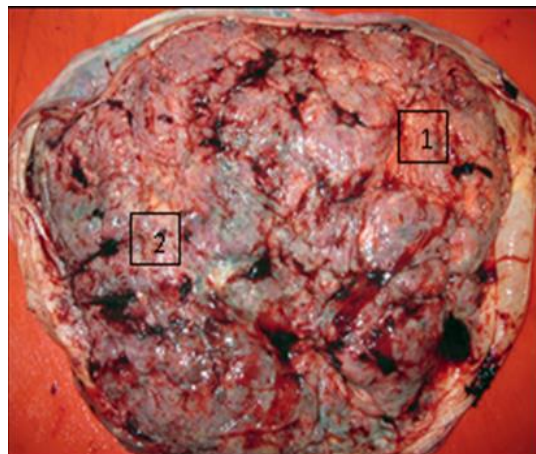


Figura 4.15. Aspect macroscopic al placentei – suprafața maternă: 1 – zone retractile; 2 – infarcte solitare

color pestriț, prin prezența unor zone albicioase ischemice pe fundal color roșietic-gri spre aspect color bordo, de dimensiuni variate, localizate adiacent zonei deciduale bazale, fiind estimate în 28 ($12,1 \pm 3,0\%$) cazuri.

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. Astfel, la paciențele din LB2, cu cât durata de tratament administrat era mai mică, cu atât infarctele erau mai mari, ocupând cotiledoane întregi ($r=0,63$).

La realizarea studiului morfologic al placentelor, la paciențele cu TB activă a organelor respiratorii s-au constatat mai frecvent modificări compensator-adaptative – 14 ($30,4 \pm 6,8\%$) cazuri, exprimate prin angiomatoza vilozităților terminale ale corionului, insuficiența proliferării sincițiotrofoblastului, hipertrofia și hiperplazia vilozităților terminale (figurile 4.16, 4.17).

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 4.18).

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.

În complexe placentare supuse evaluării, deseori au fost înregistrate modificări involutiv-distrofice ale placentelor, cum ar fi macrofocarele difuze de calcinoză, necroza

fibrinoidă – 22 ($47,8 \pm 7,4\%$) cazuri. Membrana deciduă bazală prezenta ectazii vasculare sau focare de leucocitoză.

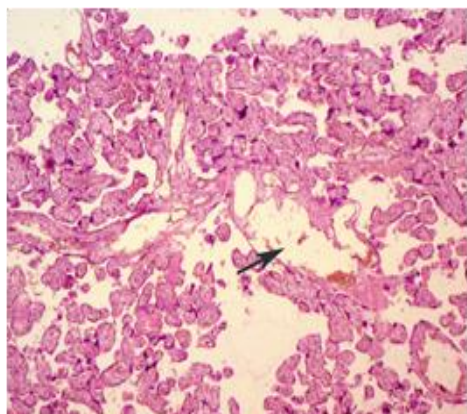


Figura 4.16. Aspectul corionului vilar în zona centrală, cu prezența microanevrismelor și a corioangiomatozei.

Colorație H&E

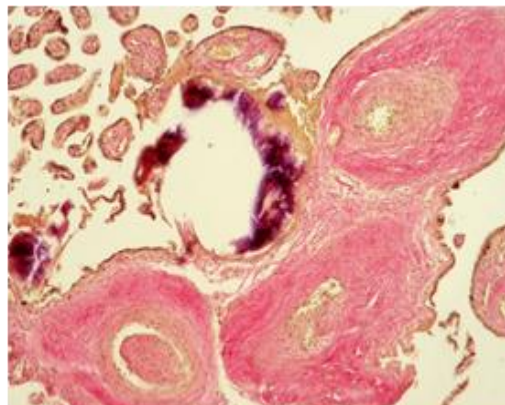


Figura 4.17. Aspect microscopic al unei vilozități tronculare cu stenoză hipertrofică a vaselor și prezența trombilor hialinizați și calcificați.

Colorație VG

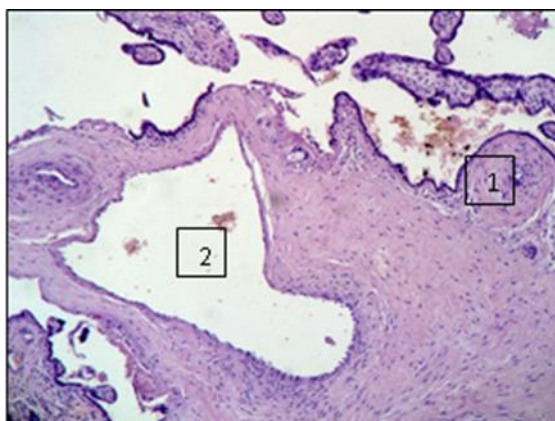


Figura 4.18. Ansamblu microscopic al repleției vasculare a vilozității: 1) arterele cu modificări hipertrofico-stenozante; 2) vena ectaziată cu displazie de focar a peretelui venos.

Colorație H&E

Modificări patologice ale placentelor, exprimate prin schimbări hemodinamice (infarcte, ischemie, tromboze), atât solitare, cât și în asociere, 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 4.19).

În toate complexe placentare ale lotului de bază LB2, au fost determinate schimbări inflamatorii nespecifice sub formă de deciduite, viluzite, vasculite etc., în special sub formă de

deciduită bazală – 23 ($50,0 \pm 7,4\%$), vilozită acută – 16 ($34,8 \pm 7,0\%$), intervaluzită acută – 12 ($26,1 \pm 6,5\%$) cazuri (figurile 4.20, 4.21).

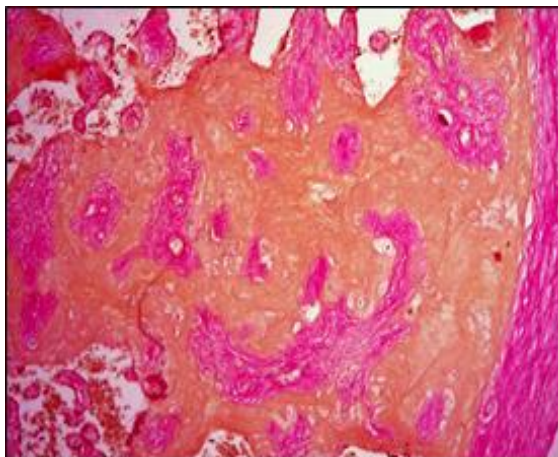


Figura 4.19. Aspectul microscopic de ansamblu al unui pseudoinfarct: vilozități coriale sclerofibroze, cu reducerea rețelei circulatorii vasculare, mase fibrinoide.

Colorație VG

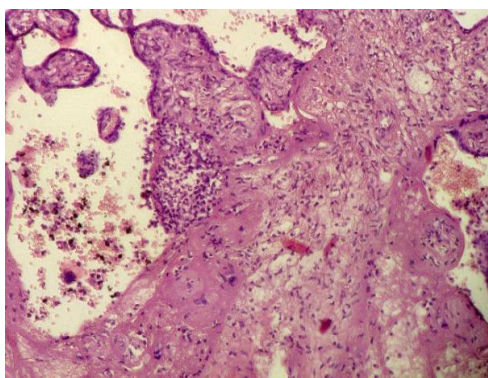


Figura 4.20. Aspect microscopic de vilozită focală a unei vilozități implicate în infarct, concomitentă cu o intervaluzită perifocală.

Colorație H&E

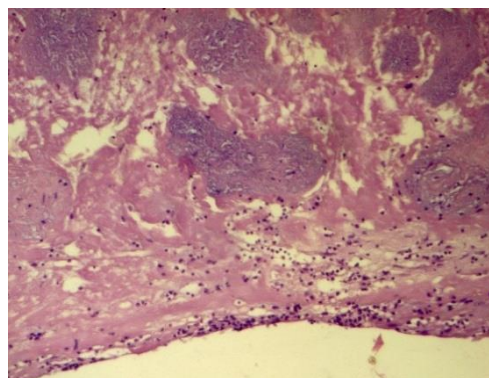


Figura 4.21. Deciduită bazală limfo-leucocitară perifocal infarctului ischemic.

Colorație H&E

Modificări de caracter inflamator nespecific au fost apreciate destul de frecvent și în complexe placentare fără TB – 15 ($32,6 \pm 6,9\%$) cazuri. Astfel, procesele inflamatorii placentare sunt un fenomen deseori întâlnit, care nu este doar efectul acțiunii inflamației specifice tuberculoase în organismul gravidei.

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, nu am avut cazuri de TB congenitală în care sunt depistate frecvent astfel de modificări patologice placentare.

Examenul microscopic al cordonului ombilical a pus în evidență o stenoză funcțională a arterelor și dilatarea venei ombilicale (figura 4.22).

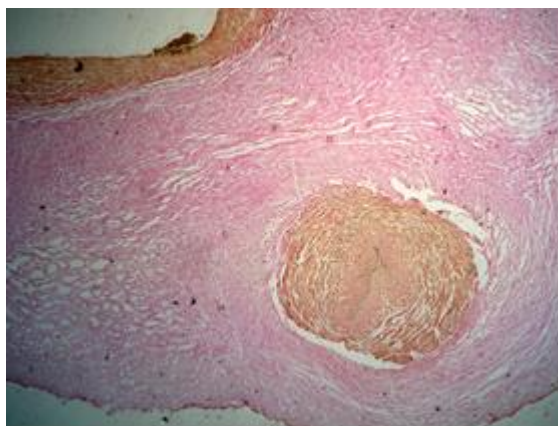


Figura 4.22. Cordonul ombilical: artera ombilicală, vena ombilicală, degenerescenta hidropică în focar a gelatinei Warton.

Colorație VG

Ca rezultat al studiului patomorfologic realizat, au fost determinate semne indirecte de infectare intrauterină, manifestate prin suprafață fetală cu repleție vasculară moderat accentuată, neuniform moderat stază, cotiledoane mari și medii repartizate neuniform, cu microcalcinate disperse și microcoagulopatii, în secțiune parenchimul fiind congestionat neuniform (figurile 4.23, 4.24).



Figura 4.23. Aspectul macroscopic de ansamblu al suprafeței fetale: 1-2) calcinate; 3) repleție vasculară

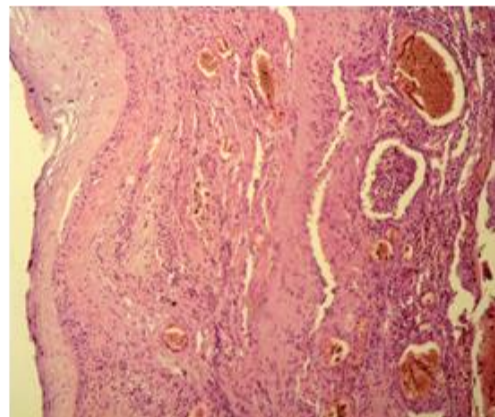


Figura 4.24. Aspectul microscopic de ansamblu al membranelor placentare.

Colorație H&E

Astfel, modificările morfologice semnificative, depistate în placentele pacientelor cu forma activă a TB organelor respiratorii și caracterizate prin micșorarea semnificativă a greutateii medii, grosimii și structurii funcționale a placentei, sunt însoțite de reducerea greutateii medii a nou-născuților la naștere, comparativ cu nou-născuții lotului de control.

Micșorarea greutateii fătului reflectă insuficiența mecanismelor compensator-adaptive, cu reducerea capacității de schimb gazos și de substanțe nutritive (hipoxie tisulară) la nivelul sistemului mama – placenta – făt la gravidele care suferă de forma activă a TB organelor respiratorii, iar suplimentar aceasta produce și acumularea de substanțe toxice de schimb la făt.

Chimioterapia etiotropă rațională, administrată gravidelor cu TB activă, reduce intensitatea răspunsului sistemic inflamator, dar păstrează semnele de intoxicație endogenă.

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.

Prezența TB active la gravidă poate fi apreciată ca un factor de risc de dezvoltare la făt a hipoxiei intrauterine și a encefalopatiei de genă hipoxică la nou-născut. Acest fapt, probabil, este determinat de dereglarea angiogenezei vilozităților placentare pe fondul tuberculozei. Astfel, drept factori principali în afectarea placentelor pot fi considerați atât hipoxia cronică, cât și intoxicația tuberculoasă endogenă.

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

4.6. Concluzii la capitolul 4

1. Analiza datelor privind impactul tuberculozei active, la femeile incluse în studiu, asupra evoluției sarcinii denotă că gravidele cu TB activă, comparativ cu cele fără TB, mai frecvent au dezvoltat diferite complicații ale gestației, precum: iminență de avort spontan precoce, patologia sistemului fetoplacentar, iminență de naștere prematură, disgravidie precoce – în 106 ($91,4 \pm 3,7\%$) cazuri (RR 1,96; 95% CI 1,60-2,40; $p < 0,001$).
2. Cercetarea realizată a estimat că circa 2/3 din numărul total al gravidelor cu TB activă dețin forma pulmonară infiltrativă – $62,1 \pm 6,4\%$ cazuri. Iar 1/3 din paciente au fost diagnosticate cu alte forme clinice ale tuberculozei respiratorii, precum TB pulmonară nodulară, TB pulmonară diseminată, TB pulmonară fibrocavitară și pleurezia tuberculoasă.
3. În lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele fără tuberculoză, au fost constatate statistic semnificativ mai frecvent modificări patologice ale parametrilor cardiotocografiei, USG convenționale și velocimetriei Doppler.
4. Tratatamentul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii a contribuit la ameliorarea semnificativă a parametrilor biochimici și metabolici, însă a acționat negativ asupra funcției hepatice.
5. La gravidele cu TB activă a organelor respiratorii se constată dereglări semnificative ale funcției respiratorii, prin diminuarea parametrilor de bază, consumul micșorat de oxigen, pe fundalul modificărilor anatomice specifice termenelor avansate de sarcină, instalarea tulburărilor respiratorii de diferit tip (restrictiv, obstructiv și mixt), care determină un risc sporit de complicații perinatale pe parcursul sarcinii.
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.), provoacă insuficiență fetoplacentară, care se manifestă prin nașterea copiilor cu masă mică la naștere și RCIUF.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Tuberculoza maternă rămâne o problemă majoră pentru comunitate, fiind subestimată și puțin studiată. Incidența și prevalența exactă a TB, inclusiv a TB pulmonare în timpul sarcinii, în mare măsură, nu sunt cunoscute [96, 195]. Se consideră că acești indicatori sunt la fel de mari ca și în populația generală, cu o rată mai mare în țările în curs de dezvoltare și cu o tendință de creștere [96]. 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 [27, 67, 81].

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, 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 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 perinatale adverse sunt mai pronunțate la femeile cu TB netratată sau avansată, diagnosticată tardiv și tratată incomplet sau neregulat, cu TB asociată cu infecția HIV [175].

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 [175].

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 influența sarcinii, nașterii, perioadei post-partum și lactației asupra evoluției procesului specific. Părerile diferitor savanți și medici cu privire la aceste probleme diferă.

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 [45, 109, 199], pe când alți autori presupun că TB la gravide este asociată cu rezultate negative ale sarcinii [95, 104, 109].

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 [67, 119]. 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 [33, 67]. 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 [67].

Alți autori consideră că TB este mai agresivă în timpul sarcinii. Tratatamentul timpuriu al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [96, 103].

TB 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 [75].

Astfel, a prezentat un interes deosebit 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.

Pentru determinarea particularităților de evoluție și optimizarea conduitei sarcinii și a nașterii la femeile cu tuberculoză a organelor respiratorii, în condițiile monitorizării dispensarizate, am realizat un studiu retrospectiv pe un eșantion de 120 de paciente cu TB organelor respiratorii (82 de gravide cu TB activă a organelor respiratorii și 38 de gravide cu sechele posttuberculoase ale acestor organe). Pentru a sublinia manifestarea amplă a problemei, au fost abordate următoarele aspecte ale sarcinii la gestantele cu TB organelor respiratorii: particularitățile anamnezei obstetricale, ginecologice și somatice; caracteristicile social-demografice și ale procesului tuberculos; evoluția clinică a sarcinii și a nașterii; caracterul complicațiilor apărute; datele despre starea nou-născuților; rata de alăptare și rata de vaccinare cu BCG.

Rezultatele obținute au fost evaluate comparativ cu lotul de control creat, ce a inclus un număr similar de cazuri fără TB. Ca indicator de omogenitate a loturilor supuse cercetării a servit vârsta gestanțelor, care a fost cuprinsă între 17 și 46 de ani (vârsta medie = $27,46 \pm 0,3$ ani). 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 reproductiv activă (17-29 de ani), constituind $70,7 \pm 5,0\%$. 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 [179, 195].

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.

Impactul caracteristicilor sociale asupra dezvoltării TB la gravide este semnificativ; studiul a relevat mai puține femei căsătorite ($47,6 \pm 5,5\%$), cu studii superioare ($11,0 \pm 3,5\%$) și cu sediul de reședință în mediul urban ($35,4 \pm 5,3\%$) și mai multe femei neîncadrate în câmpul muncii ($72,0 \pm 5,0\%$) în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii.

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

Studiul sediului de reședință a constatat că mai multe gravide cu tuberculoză activă a organelor respiratorii ($64,6 \pm 5,3\%$) și cu sechele posttuberculoase ($52,6 \pm 8,1\%$), comparativ cu gravidele fără TB ($20,2 \pm 3,7\%$), $p < 0,001$, trăiau în mediul rural. În mediul urban au predominat gravidele fără TB ($79,8 \pm 3,7\%$; $p < 0,001$).

Analizând rolul migrației ca factor de risc de îmbolnăvire cu TB, am stabilit că $12,2 \pm 3,6\%$ 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 ($7,3 \pm 2,9\%$) și 1 an ($4,9 \pm 1,2\%$). Impactul migrației asupra îmbolnăvirii cu TB este susținut cu datele literaturii de specialitate [121, 148].

Studiind factorii sociali, am constatat că $28,0 \pm 5,0\%$ din pacientele cu TB activă au făcut parte din familii socialmente vulnerabile, iar $20,5 \pm 4,5\%$ au avut familii numeroase (cu trei și mai mulți copii). Aceste categorii de paciente au locuit în condiții de trai nesatisfăcătoare sau proaste. Peste $\frac{1}{2}$ 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 ($25,3 \pm 4,8\%$) constituție hipostenică cu ponderea redusă (≤ 50 kg).

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

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

Prezența deprinderilor dăunătoare la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii era înaltă – circa $\frac{1}{4}$ din cazuri, predominând gravidele cu tabagism ($23,2 \pm 4,7\%$), comparativ cu gravidele cu sechele ale procesului TB ($5,3 \pm 1,8\%$, $p < 0,01$) și cu cele fără TB ($2,5 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$).

La studierea particularităților de evoluție a sarcinilor, am constatat că rata complicațiilor sarcinii la gravidele cu TB activă este net superioară celei din lotul-martor. La pacientele cu TB activă s-au înregistrat de două ori mai frecvent complicații ale sarcinii (anemie feriprivă, iminență de avort spontan tardiv, iminență de naștere prematură) și de 2,4 ori mai frecvent afecțiuni ale sistemului fetoplacentar (oligoamnios, RCIUF de tip hipotrofic, hipoxie cronică intrauterină). Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate [27, 44, 103, 109, 131, 133]. Acest fapt confirmă relația patogenetică a complicațiilor în sarcină cu intoxicația tuberculoasă.

Anemie feriprivă severă de gradul III au prezentat doar gravidele din lotul cu TB activă ($1,2 \pm 0,6\%$; $p > 0,05$). În urma studiului s-a apreciat 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. 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 [76].

Cercetarea efectuată înregistrează date despre repercusiunile TB active asupra nașterii și a travaliului. Gravidele cu TB activă prezentau o evoluție mai complicată a nașterii ($68,3 \pm 5,0\%$): RPPA – de 4 ori mai frecvent, naștere rapidă și fulminantă – de 2,6 ori, traumatism obstetrical matern – de 2,6 ori, insuficiența forțelor de contracție – de 9 ori mai frecvent. 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 complicații (subfebrilitate, lohiometrie, endometrită, mastită, lactostază, dehiscența suturii) după naștere statistic semnificativ mai frecvente doar în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii ($7,3 \pm 2,9\%$, $p < 0,05$).

Un alt subiect important care ne interesa a fost alăptarea. Aceasta le-a fost permisă statistic semnificativ mai rar gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii ($73,2 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$). Nu li s-a permis alimentarea la sân mamelor TB infectate cu HIV ($13,6 \pm 7,5\%$), cu MDR ($22,7 \pm 9,1\%$), cu BAAR+++ ($13,6 \pm 7,5\%$), cu BAAR+ cu distrucție și diseminare ($45,5 \pm 10,9\%$).

Studiul realizat a demonstrat că TB activă maternă are o influență negativă asupra nou-născutului și se caracterizează prin incidența sporită de morbiditate perinatală, prin RCIUF ($24,7 \pm 4,8\%$), sindromul de aspirare ($6,2 \pm 2,7\%$), pneumopatie de aspirație ($9,9 \pm 3,3\%$) și infecție intrauterină ($11,0 \pm 3,5\%$), fapt susținut de multiple studii în domeniu [51, 67].

Anomalii congenitale de dezvoltare au fost constatate mai frecvent în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii ($4,9 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Din toate cazurile de anomalii congenitale constatate, doar într-un singur caz tratamentul antituberculos specific cu preparate de prima linie a fost administrat în trimestrul I de sarcină, dezvoltând fetopatie medicamentoasă, cu malformație cardiacă la nou-născut. În celelalte cazuri, tratamentul specific a fost administrat începând cu trimestrul III de sarcină, când impactul posibil embrio- sau fetotoxic 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 [25, 59, 62, 96, 145]. Astfel, rata de malformații congenitale fetale, determinate de administrarea preparatelor antituberculoase în trimestrul I de sarcină, nu depășește rata acestui indicator din populația generală.

Circa 1/3 din copiii născuți în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii ($30,9 \pm 5,1\%$) au prezentat pierderi patologice postnatale timpurii în greutate, fapt ce confirmă datele literaturii de specialitate [51, 67].

În urma realizării studiului, am constatat că rata de vaccinare cu BCG la a 2-a zi de viață a fost statistic semnificativ mai mică în lotul gravidelor cu TB activă a organelor respiratorii, comparativ cu cele fără TB – $85,2 \pm 3,9\%$ versus $116 - 97,5 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$). Vaccinarea nu s-a efectuat în $14,8 \pm 3,9\%$ cazuri în lotul de bază, drept contraindicații fiind pneumopatia infecțioasă intrauterină, infecția intrauterină, icterul grav neonatal. Este necesar să menționăm că la realizarea vaccinării cu BCG a copiilor din lotul retrospectiv, născuți de la mame cu TB activă, nu s-a ținut cont de statutul bacilifer al mamei, după cum relatează datele literaturii de specialitate și protocoalele internaționale.

Diagnosticarea tuberculozei în sarcină rămâne a fi complexă. Studiind metodele de diagnostic al TB, am constatat că s-a aplicat proba Mantoux în $57,3\pm5,5\%$ cazuri, examenul radiologic până la sarcină în $25,6\pm4,8\%$, examenul radiologic în sarcină în $64,6\pm5,3\%$, microradiografia după naștere în $2,4\pm0,8\%$, USG în $14,6\pm3,9\%$, examenul sputei la BAAR în $98,8\pm1,2\%$ și puncția pleurală în $15,9\pm4,0\%$ cazuri.

Radiografia cutiei toracice în timpul sarcinii, atât în scop diagnostic, cât și în scop de control al eficienței tratamentului, a fost efectuată la $2,4\pm0,8\%$ gravide în trimestrul I de sarcină, la $19,5\pm4,4\%$ în trimestrul II, la $52,4\pm5,5\%$ de gravide în trimestrul III de sarcină, dar nu s-a efectuat la $25,6\pm4,8\%$ gravide din motivul refuzului acestora. Radiografia cutiei toracice după naștere s-a efectuat la $80,5\pm4,4\%$ din paciente. Literatura de specialitate relatează că diagnosticul TB pulmonare la gravide este complicat și de amânarea frecventă a radiografiei toracice, legată cu sarcina și rata ridicată a alergiei la tuberculină [29, 118, 144].

Este necesar de menționat că, în marea majoritate a cazurilor ($96,3\pm2,0\%$), TB a fost diagnosticată prin combinarea mai multor metode diferite: 2 metode în $37,8\pm5,4\%$ cazuri, 3 metode în $41,5\pm5,4\%$, 4 metode în $8,5\pm3,0\%$ și 5 metode în $8,5\pm3,0\%$ 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 [51, 66, 128, 170, 186].

Primar, TB a fost depistată până la sarcină la $1/2$ dintre gravide – $50,0\pm5,5\%$. În timpul sarcinii, procesul specific primar a fost depistat, de asemenea, la $50,0\pm5,5\%$ gravide: în trimestrul I de sarcină – la $6,1\pm2,6\%$ gravide, în trimestrul II – la $6,1\pm2,6\%$, în trimestrul III – la $37,8\pm5,4\%$ gravide. La 3-6 luni post-partum, TB a fost diagnosticată într-un caz.

Din totalul gravidelor cu forma activă a TB organelor respiratorii, $17,1\pm4,2\%$ cazuri constituiau caz nou cu BAAR pozitiv, $54,9\pm5,5\%$ – caz nou cu BAAR negativ, $20,7\pm4,8\%$ cazuri erau recidivă ($3,7\pm1,0\%$ în trimestrul I, $2,4\pm0,8\%$ în trimestrul II și $13,4\pm3,8\%$ în trimestrul III), $7,3\pm2,9\%$ cazuri prezentau retratament după ce au fost pierdute din supraveghere ($2,4\pm0,8\%$ în trimestrul II, $2,4\pm0,8\%$ în trimestrul III și $1,2\pm0,6\%$ în primele 3-6 luni post-partum).

Studiind debutul îmbolnăvirii cu TB în timpul sarcinii, s-a constatat că acesta a fost acut la $51,7\pm6,5\%$ gravide, subacut la $45,0\pm6,4\%$ și asimptomatic la $3,3\pm0,9\%$ gravide. Acuze bronhopulmonare prezentau $73,2\pm4,9\%$ 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 [36, 59, 81, 110].

La momentul îmbolnăvirii, gravidele cu forma activă a TB organelor respiratorii prezentau următoarele simptome: sindrom de intoxicație generală ($65,9 \pm 5,2\%$), tuse matinală cu/fără expectorații mici ($70,7 \pm 5,0\%$), dureri în cutia toracică ($36,6 \pm 5,3\%$), dispnee ($30,5 \pm 5,1\%$), pierderea masei corporale ($13,4 \pm 3,8\%$). Hemoptizie au acuzat $2,4 \pm 0,8\%$ gravide. Datele obținute sunt comparabile cu datele studiilor de specialitate anterioare [68].

În scopul evaluării paraclinice a eficienței tratamentului antituberculos la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii, al analizei particularităților de evoluție, a posibilităților fetale de adaptare, funcției respiratorii externe, stării funcționale a sistemului fetoplacentar și morfologiei placentei, a fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 116 gravide cu TB activă a organelor respiratorii, cu vârsta cuprinsă între 18 și 41 de ani (vârsta medie = $25,94 \pm 0,4$ ani). Lotul-martor a fost constituit dintr-un număr similar de gravide fără TB. Analiza acestor aspecte este deosebit de importantă în prognozarea complicațiilor posibile gestaționale. Studiul prospectiv a fost efectuat având permisiunea acreditată de Comitetul Național de Etică și de directorii instituțiilor medicale de referință.

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.

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 cardiotocogramei (NICE 2010). Rezultatele cercetării denotă că un traseu cardiotocografic 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 cardiotocografic 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 cazul cardiotocografiilor patologice, ritmul bazal și amplitudinea oscilațiilor înregistrate au fost în limitele normei, însă s-a atestat lipsa accelerațiilor și prezența decelerațiilor sporadice severe. Cazurile date s-au finalizat prin nașteri premature cu feți vii, fără anomalii congenitale, într-o asfixie medie, apreciați cu 6-7 puncte după Apgar la un minut și la cinci minute.

Rezultatele obținute după scorul de evaluare a parametrilor cardiotocografiei au fost comparate cu starea nou-născutului conform aprecierii scorului Apgar. La pacientele din lotul-

martor cu traseu cardiotocografic normal, frecvența scorului Apgar de 8-10 puncte la un minut după naștere era mai mare ($65,9 \pm 6,2\%$ cazuri la gravidele din lotul de bază și $75,9 \pm 5,6\%$ la cele din lotul-martor; $p > 0,05$), iar la pacientele din lotul-martor cu traseu cardiotocografic suspect, frecvența acestui indicator era mai mică ($61,5 \pm 6,4\%$ cazuri în lotul de bază și $50,0 \pm 6,6\%$ cazuri în lotul-martor; $p > 0,05$).

Astfel, putem constata încă o dată importanța monitorizării stricte intrauterine a fătului în cazul sarcinilor cu risc sporit, iar cardiotocografia este una dintre cele mai simple, moderne, neinvazive și veridice metode de apreciere a stării fătului, ce satisface intru totul cerințele actuale, cu condiția că este înregistrată și interpretată corect [11].

În baza datelor literaturii de specialitate se cunoaște importanța efectuării examenului ecografic în sarcini cu risc sporit de complicații perinatale, pentru specificarea parametrilor ce descriu dimensiunea fătului, variațiile posibile în cantitatea de lichid amniotic (polihidroamnios și oligoamnios), posibilele abateri în dezvoltarea placentei, unele anomalii ale dezvoltării fetale [202, 203].

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, în ambele loturi de studiu, nicio gravidă 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 modificări patologice în placentă, așa ca 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 [76, 114].

În medicina contemporană, 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. Este regretabil faptul că dereglările semnificative ale funcției respiratorii externe apar atunci când funcția pulmonară este afectată semnificativ, iar tratamentul administrat își pierde o parte din eficacitatea așteptată, astfel diagnosticul timpuriu al dereglărilor respiratorii funcționale în patologiile pulmonare reprezintă o problemă stringentă.

Cercetarea funcției respiratorii externe la pacientele cu TB activă a scos în evidență un procent înalt de dereglări respiratorii de tip restrictiv și de tip mixt pe parcursul întregului proces de gestație, cu amplificarea acestor dereglări 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.

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 creșterea 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 ($p > 0,05$).

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. Am 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 ($p < 0,05$).

Concomitent cu modificările anatomice care survin într-o sarcină în trimestrul III (creșterea unghiului intercostal de la 68% la 103%, majorarea diametrului cutiei toracice cu 2 cm și ridicarea diafragmei cu 4 cm), la gravidele cu TB activă a organelor respiratorii se constată dereglări semnificative ale funcției respiratorii: parametrii de bază sunt în scădere, consumul de oxigen, pe

fundalul modificărilor anatomice specifice termenelor avansate de sarcină, se micșorează, dereglările respiratorii de diferit tip (restrictiv, obstructiv sau mixt) sunt mult mai frecvente, comparativ cu pacientele cu patologie similară și termenul de gestație de până la 24 de săptămâni. Dereglările respiratorii influențează negativ schimbul gazos, în general, și sistemul fetoplacentar, în particular, determinând un risc sporit de complicații perinatale pe parcursul sarcinii.

Astfel, evaluarea funcției respiratorii externe la gravidele cu TB activă este foarte importantă în vederea prevenirii stării de hipoxie și de hipoxemie cronică severă la mamă și la făt, precum și pentru conduita corectă a sarcinii și corecția necesară a dereglărilor metabolice survenite.

Actualmente, depistarea și tratamentul TB se realizează în conformitate cu Ghidul de tratament al TB recomandat de OMS [16, 118] și Protocoalele clinice naționale [19, 29, 30, 31, 118]. În cadrul studiului realizat, tratamentul antituberculos a fost administrat conform schemei și regimului standardizat la 84,1% de gravide și individual – la 17,1±4,2% gravide. În 6,1±2,6% cazuri a fost diagnosticată TB-MDR. În majoritatea cazurilor, gravidelor li s-au administrat preparate antituberculoase de linia I, iar preparate antituberculoase de linia a II-a au fost indicate mai rar, conform indicațiilor (acidul para-aminosalicilic în 2,4±0,8% cazuri, tioamidele (etionamida) – în 3,7±1,0%, fluorochinolonele (moxifloxacina) – în 3,7±1,0%, cicloserina – în 1,2±0,6% cazuri. Studiile anterioare de specialitate au prezentat date similare, cu aplicarea schemei de tratament cu cel puțin patru medicamente eficiente de linia a II-a [88, 96, 103, 123, 196].

Evaluarea toleranței la chimiopreparate a constatat că $\frac{1}{4}$ (25,6±4,8%) dintre pacientele lotului de studiu au prezentat diverse reacții adverse (alergice, hepatite toxice). Datele obținute sunt în deplină concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate [2, 51, 62, 99, 144, 145].

După cum menționează 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 [51]. Studiul efectuat a constatat aceleași modificări patologice.

S-a determinat că gravidele cu TB au prezentat o valoare medie a VSH mărită dublu față de gravidele fără TB (42,07±1,8 mm/oră versus 23,16±0,7 mm/oră, $p<0,001$). Dat fiind faptul că 81,0±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±1,8 g/l vs 119,48±1,4 g/l, $p<0,001$), eritrocitelor ($3,45\pm0,05\times10^{12}/l$ vs $3,74\pm0,04\times10^{12}/l$, $p<0,05$), indicelui de culoare ($0,87\pm0,006$ vs $0,95\pm0,003$, $p<0,05$) și ale hematocritului ($32,42\pm0,4\%$ vs $35,48\pm0,4\%$, $p<0,05$).

În practica clinică, are o mare importanță cercetarea fracțiilor proteice serice, deoarece pentru infecția cu TB activă este specifică sporirea fracțiilor α - și γ -globulinelor și micșorarea

nivelului de albumine [51]. Disproteïnemia este caracteristică, în special, formelor infiltrative cu distrucție și fibrocavernoase ale TB pulmonare. În cercetarea efectuată, în cadrul examenului primar am constatat prezența disproteinemiei la gravidele cu TB, 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.

În urma studiului realizat, am 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.

Prezența TB active la gravidă poate fi apreciată ca un factor de risc în dezvoltarea hipoxiei intrauterine la făt și a encefalopatiei de genезă 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 [101, 204, 205].

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.

În toate complexe 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 de bază, 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, nu am avut cazuri de TB congenitală, în care frecvent sunt întâlnite asemenea modificări patologice placentare.

Ca rezultat al studiului patomorfologic realizat, au fost determinate semne indirecte de infectare intrauterină, manifestate prin: suprafață fetală cu repleție vasculară moderat accentuată, neuniform moderat stază; 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.

Chimioterapia etiotropă rațională, administrată gravidelor cu TB activă, reduce intensitatea răspunsului sistemic inflamator, dar păstrează semnele de intoxicație endogenă. Semne de insuficiență cronică placentară în varianta imaturității histologice a placentei, manifestate prin lipsa diferențierii vilozităților terminale ale corionului, formarea membranelor sincițio-capilare și deformarea vilozităților, au fost depistate la ½ dintre paciente 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 la pacientele cu TB activă (1/3 cazuri).

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 [204, 205]. Astfel, la pacientele cu TB activă din lotul de studiu, cu cât era mai mică durata de tratament administrat, cu atât erau mai mare zona de infarct, ocupând cotiledoane întregi.

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 nostru 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, 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.

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 ($72,0 \pm 5,0\%$), vârsta reproductivă activă – 17-29 de ani ($70,7 \pm 5,0\%$), anamneza extragenitală agravată ($64,6 \pm 5,3\%$), contactul identificat cu bolnavul de TB ($50,0 \pm 5,5\%$), statutul matrimonial nerealizat ($41,5 \pm 5,4\%$), intervalul mai mic de trei ani între sarcini ($39,0 \pm 5,4\%$), prezența deprinderilor dăunătoare ($26,3 \pm 7,2\%$), TB în anamneză ($25,6 \pm 4,8\%$), constituția hipostenică cu greutate corporală redusă – ≤ 50 kg ($25,3 \pm 4,8\%$), calitatea de imigranți ($12,2 \pm 3,6\%$) [4, 10].
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 ($91,4 \pm 3,7\%$; $p < 0,001$), care au dezvoltat anemie feriprivă de diferit grad, patologia sistemului fetoplacentar, iminență de naștere prematură, RCIUF, precum și ale travaliului ($84,3 \pm 4,8\%$; $p < 0,01$): 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 [3, 6, 9, 44, 45].
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 ($63,4 \pm 5,3\%$). Circa $1/3$ din paciente au fost diagnosticate cu alte forme clinice ale TB respiratorii, precum: pleurezie tuberculoasă ($23,2 \pm 4,7\%$), TB pulmonară diseminată – miliară ($7,3 \pm 2,9\%$), TB pulmonară fibrocavitară ($6,1 \pm 2,6\%$), TB pulmonară nodulară ($4,9 \pm 1,2\%$) [7].
4. Evaluarea funcției respiratorii externe la pacientele cu TB activă a identificat o rată înaltă de dereglări respiratorii de tip restrictiv ($38,8 \pm 6,4\%$) și de tip mixt ($30,6 \pm 6,0\%$) 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 [1].
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 [2, 8].

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, 40].
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 4), 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 5), 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 6).

BIBLIOGRAFIE

- 1.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.
- 2.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.
- 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. 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.
- 5.CAZACU, Z. Optimizarea conduitei sarcinii și nașterii la gravidele după rezecție pulmonară în proces tuberculos. In: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*. Vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Ediția a XII-a. Chișinău, 2011, pp. 100-105. ISSN: 1857-1719.
- 6.CAZACU, Z. Patologia fetoplacentară și tuberculoza maternă. In: *Materialele Congresului Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. Iași, România, 2018, pp. 44-45. ISBN: 978-973-0-27806-4.
- 7.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.
- 8.CAZACU, Z. Tuberculoza organelor respiratorii: particularitățile de tratament 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 XI-a. Chișinău, 2010, pp. 148-155. ISSN: 1857-1719.
- 9.CAZACU, Z., CERNEȚCHI, O. Aspecte clinice ale sarcinii și nașterii la gestantele cu tuberculoza organelor respiratorii: studiu retrospectiv, tip caz-control. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău, 2019, vol. 19(2), pp. 69-81. ISSN: 2345-1467.

10. CAZACU, Z, CERNEȚCHI, O. Particularitățile evoluției sarcinii și rezultate perinatale la femeile cu tuberculoza activă a organelor respiratorii. In: *Materialele Congresului al V-lea de Obstetrică și Ginecologie cu Participare Internațională "Actualități și controverse în obstetrică și ginecologie"*. Chișinău, 2010, pp. 45-48.
11. CODREANU, N., POPUȘOI, O., HORTOLOMEI, V. *Monitorizarea prin cardiotocografie externă a suferinței fetale intra-partum. Modul de instruire*. Chișinău, 2007. 60 p.
12. DICULESCU, D. *Monitorizarea ritmului cardiac fetal*. Cluj Napoca: Ed. Napoca Star, 2002, pp. 14-103.
13. IAVORSCHI, C., BOLOTNICOVA, V., BRUMARU, A. ș.a. Potențial epidemiologic regional al tuberculozei pe modelul raionului Nisporeni în contextul indicilor generali. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 1, pp. 18-21.
14. IAVORSCHI, C., PALADI, C., NIGULEANU, A. ș.a. Factorii de risc ai adolescenților bolnavi de tuberculoză. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 1, pp. 70-74.
15. MATCOVSCHI, S., ȚERNĂ, E. *Explorările funcționale ale sistemului respirator. Elaborare metodică*. Chișinău, 2003. 30 p.
16. OMS. *Tratamentul tuberculozei. Ghid*. Ediția a 4-a. OMS, Geneva, 2010. 100 p.
17. ROMANCENCO, E. *Proceduri de recoltare și prelucrare a produselor patologice pentru diagnosticul de laborator al tuberculozei*. Chișinău, 2013, 72 p.
18. SAIN, D., HAIDARLÎ, I., RÎVNEAC, L. ș.a. Unele particularități ale tuberculozei drog-rezistente în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 1, pp. 41-43.
19. *Tuberculoza la adult. Protocol clinic național*. Chișinău, 2015. 140 p.
20. USTIAN, A., CRUDU, V., MALIC, A. ș.a. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoză pulmonară diagnosticați prin Xpert MTB/RIF. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 1, pp. 59-62.
21. 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.
22. AELAMI, M.H., QHODSI, M.A., SASAN, M.S. et al. Congenital tuberculosis presenting as ascites. In: *Arch. Iran. Med*. 2011, vol. 14, no. 3, pp. 209-210.

- 23.AL-KATAWEE, Y.A., AL-MAHMOOD, L.A., AL-SHOWAIER, A.S. Congenital tuberculosis presenting as cutaneous disease in a premature infant. In: *Saudi. Med. J.* 2007, vol. 28, no. 11, pp. 1739-1740.
- 24.ALENE, K., JEGNIE, A., ADANE, A. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: *BJOG.* 2021, vol. 128, no. 7, pp. 1125-1133.
- 25.AMIN, Z. Clinical tuberculosis problems and management. In: *Acta. Med. Indones.* 2006, vol. 38, no. 2, pp. 109-116.
- 26.ANAND, J, SUJEETA, B, BINOD, K et al. A Review on Congenital Tuberculosis. *Off J NMC.* 2016, vol. 1, no. 1, pp. 19-22.
- 27.ARORA, V., GUPTA, R. Tuberculosis and pregnancy. In: *Ind. J. Tub.* 2003, vol. 50, pp. 13-16.
- 28.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.
- 29.BAQUERO-ARTIGAO, F.; MELLADO PEÑA, M.; DEL ROSAL RABES, T. et al. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (I): Epidemiology and diagnosis. Congenital tuberculosis. In: *An. Pediatr. (Barc).* 2015, vol. 83(4), p. 285.e1-8.
- 30.BAQUERO-ARTIGAO, F.; MELLADO PEÑA, M.; DEL ROSAL RABES, T. et al. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (II): Prophylaxis and treatment. In: *An. Pediatr. (Barc).* 2015, vol. 83(4), p. 286.e1-7.
- 31.BATES, M.; AHMED, Y.; KAPATA, N. et al. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. In: *Int. J. Infect. Dis.* 2015, vol. 32, pp. 124-127.
- 32.BATES, M.; MARAIS, B.; ZUMLA, A. Tuberculosis Comorbidity with Communicable and Noncommunicable Diseases. In: *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2015, vol. 5(11), article a017889.
- 33.BEKKER, A.; DU PREEZ, K.; SCHAAF, H. et al. High tuberculosis exposure among neonates in a high tuberculosis and human immunodeficiency virus burdensetting. In: *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2012, vol. 16(8), pp. 1040-1046.
- 34.BEKKER, A.; SCHAAF, H.; DRAPER, H. et al. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. In: *PLoS One.* 2016, vol. 11(11), article e0164249.

35. BEKKER, A.; SLOGROVE, A.; SCHAAF, H. et al. Determinants of tuberculosis treatment completion among newborns in a high-burden setting. In: *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2014, vol. 18(3), pp. 335-340.
36. BISHARA, H.; GOLDSTEIN, N.; HAKIM, M. et al. Tuberculosis during Pregnancy in Northern Israel, 2002-2012: Epidemiology and Clinical Practices. In: *Isr. Med. Assoc. J.* 2015, vol. 17(6), pp. 346-350.
37. BOTHAMLEY, G.; EHLERS, C.; SALONKA, I. et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. BMC Pregnancy. In: *Childbirth.* 2016, vol. 16(1), article 304.
38. BULLARBO, M., BARNISIN, M., VUKAS RADULOVIC, N. et al. Low Prevalence of Active Tuberculosis among High-Risk Pregnant and Postpartum Women in Sweden: A Retrospective Epidemiological Cohort Study Using and Evaluating TST as Screening Method. In: *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2018, vol. 2018, article 3153250.
39. CARDINALE, L., PARLATANO, D., BOCCUZZI, F. et al. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis. In: *Acta. Radiol.* 2015, vol. 56, no. 5, pp. 557-564.
40. CAZACU, Z. Characteristics of placental complexes in patients with active tuberculosis. In: *Culegere de postere ale Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chisinau, 2020, p. 364.
41. CAZACU, Z. Ecographic interpretation in pregnancies with active tuberculosis. In: *Abstract Book of the XXVI European Congress of Perinatal Medicine*. St. Petersburg, 2018, abstract ID: 400. [citat 02.09.2017]. Disponibil pe: <http://www.ecpmcongress.eu>.
42. 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, 2018, abstract ID: 399. [citat 02.09.2017]. Disponibil pe: <http://www.ecpmcongress.eu>.
43. CAZACU, Z. 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.
44. CAZACU, Z., CERNETCHI, O. Active tuberculosis of the respiratory organs as a risk factor in pregnancy. In: *Abstract Book of the XI World Congress of Perinatal Medicine. J. Perinat. Med.* Moscow, 2013, 41, abstract ID: 1169. [citat 10.09.2017]. Disponibil pe: 10.1515/jpm-2013-2003.

- 45.CAZACU, Z., CERNETCHI, O. 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*. 2013, vol. 3(48), pp. 137-139. ISSN: 0041-6940.
- 46.CHANG, C.W., WU, P.W., YEH, C.H. et al. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature. In: *Paediatr Int Child Health*. 2018, vol. 38, no. 3, pp. 216-219.
- 47.CHEN, Q., GUO, X., WANG, X. et al. T-SPOT.TB in Detection of Active Tuberculosis During Pregnancy: A Retrospective Study in China. In: *Med. Sci. Monit*. 2016, vol. 22, pp. 57-60.
- 48.CHENG, V.C., WOO, P.C., LAU, S.K. et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2003, vol. 22, no. 5, pp. 313-317.
- 49.CHERDANTSEVA, L.A., YAKIMOVA, A.V., NADEV, A.P. et al. Morphological changes in the placenta of pregnant mice in experimental tuberculosis. In: *Bull. Exp. Biol. Med*. 2008, vol. 146, no. 2, pp. 264-266.
- 50.CHOPRA, S., SIWATCH, S., AGGARWAL, N. et al. Pregnancy outcomes in women with tuberculosis: a 10-year experience from an Indian tertiary care hospital. In: *Trop. Doct*. 2017, vol. 47, no. 2, pp. 104-109.
- 51.*Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis*. Ministry of Science and Innovation, Spain, 2010. 222 p.
- 52.*Collaborative Framework for Management of Tuberculosis in Pregnant Women*. Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 2020, 45 p.
- 53.CORBETT, E., BANDASON, T., DUONG, T. et al. Comparison of two active case-finding strategies for community-based diagnosis of symptomatic smear-positive tuberculosis and control of infectious tuberculosis in Harare, Zimbabwe (DETECTB): a cluster-randomised trial. In: *Lancet*. 2010, vol. 376, no. 9748, pp. 1244-1253.
- 54.CRAIG, G., DAFTARY, A., ENGEL, N. et al. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. In: *Int J Infect Dis*. 2017, vol. 56, pp. 90-100.
- 55.De MARCH, A.P. Tuberculosis and pregnancy. Five- to ten-year review of 215 patients in their fertile age. In: *Chest*. 1975, vol. 68, no. 6, pp. 800-804.
- 56.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.
- 57.DHEDA, K., BARRY, C., MAARTENS, G. Tuberculosis. In: *Lancet*. 2016, vol. 387, pp. 1211-1226.

- 58.DU, J., DONG, S., JIA, S. et al. Clinical characteristics and post-discharge follow-up analyses of 10 infants with congenital tuberculosis: A retrospective observational study. In: *Pediatr Investig.* 2021, vol. 5, no. 2, pp. 86-93.
- 59.EFFEREN, L. TB and latent M. tuberculosis infection in pregnancy: Facts versus fears. In: *J. Respir. Dis.* 2006, vol. 27, no. 8, pp. 338-347.
- 60.EL-MESSIDI, A., CZUZOJ-SHULMAN, N., SPENCE, A. et al. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 215, no. 6, pp. 797.e1-797.e6.
- 61.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.
- 62.GAITHER, K., APUZZIO, J. Tuberculosis in pregnancy. In: *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1996, vol. 4, no. 2, pp. 92-96.
- 63.GEBREEGZIABIHER, D., ADANE, K., ABEBE M. A survey on undiagnosed active pulmonary tuberculosis among pregnant mothers in mekelle and surrounding Districts in Tigray, Ethiopia. In: *Int J Mycobacteriol.* 2017, vol. 6, no. 1, pp. 43-46.
- 64.GERSH, J., BARNABAS, R., MATEMO, D. et al. Pulmonary tuberculosis screening in anti-retroviral treated adults living with HIV in Kenya. In: *BMC Infect Dis.* 2021, vol. 21, no. 1, article 218.
- 65.GETAHUN, H., KITTIKRAISAK, W., HEILIG, C. et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. In: *PLoS Med.* 2011, vol. 8, no. 1, article e1000391.
- 66.GETAHUN, H., SCULIER, D., SISMANIDIS, C. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. In: *J. Infect. Dis.* 2012, vol. 205, no. 2, pp. S216-227.
- 67.GHOSH, K., GHOSH, K., CHOWDHURY, J. Tuberculosis and female reproductive health. In: *J. Postgrad. Med.* 2011, vol. 57, no. 4, pp. 307-313.
- 68.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.
- 69.GRACE, A., MITTAL, A., JAIN, S. et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019, vol. 12, no. 12, article CD012918.

- 70.GUPTA, A., MATHAD, J., ABDEL-RAHMAN, S. et al. Toward Earlier Inclusion of Pregnant and Postpartum Women in Tuberculosis Drug Trials: Consensus Statements From an International Expert Panel. In: *Clin. Infect. Dis.* 2016, vol. 62, no. 6, pp. 761-769.
- 71.GUPTA, A., MONTEPIEDRA, G., AARON, L. et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med.* 2019, vol. 381, no. 14, pp. 1333-1346.
- 72.GUPTA, R.K., LUCAS, S.B., FIELDING, K.L. et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. In: *AIDS.* 2015, vol. 29, no. 15, pp. 1987-2002.
- 73.HESSELING, A., COTTON, M., JENNINGS, T. et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. In: *Clin. Infect. Dis.* 2009, vol. 48, no. 1, pp. 108-114.
- 74.IKPIM, E.M., EDET, U.A., BASSEY, A.U. et al. HIV infection in pregnancy: maternal and perinatal outcomes in a tertiary care hospital in Calabar, Nigeria. In: *Trop. Doct.* 2016, vol. 46, no. 2, pp. 78-86.
- 75.JANA, N., BARIK, S., ARORA, N. Tuberculosis in pregnancy – a major maternal and perinatal challenge. In: *BJOG.* 2011, vol. 118, no. 9, pp. 1145-1146.
- 76.JANA, N., BARIK, S., ARORA, N. et al. Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012, vol. 38, no. 9, pp. 1125-1136.
- 77.JEONG, Y.J., LEE, K.S., YIM, J.J. The diagnosis of pulmonary tuberculosis: a Korean perspective. *J Precision Future Med.* 2017, vol. 1, no. 2, pp. 77-87.
- 78.JONSSON, J., KÜHLMANN-BERENZON, S., BERGGREN, I. et al. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. In: *Eur Respir J.* 2020, vol. 55, no. 3, article 1901886.
- 79.KESHAVJEE, S., AMANULLAH, F., CATTAMANCHI, A. et al. Moving toward Tuberculosis Elimination. Critical Issues for Research in Diagnostics and Therapeutics for Tuberculosis Infection. In: *Am J Respir Crit Care Med.* 2019, vol. 199, no. 5, pp. 564-571.
- 80.KHAN, F., MINION, J., PAI, M. et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. In: *Clin. Infect. Dis.* 2010, vol. 50, no. 9, pp. 1288-1299.
- 81.KNIGHT, M., KURINCZUK, J., NELSON-PIERCY, C. et al. Tuberculosis in pregnancy in the UK. In: *BJOG.* 2009, vol. 116, no. 4, pp. 584-588.

- 82.KOTHARI, A., MAHADEVAN, N., GIRLING, J. Tuberculosis and pregnancy - Results of a study in a high prevalence area in London. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006, vol. 126, no. 1, pp. 48-55.
- 83.KUMARI, N., KHATRI, A. Congenital tuberculosis: a review article. In: *Int J Contemp Pediatr.* 2019, vol. 6, no. 6, pp. 2750-2754.
- 84.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.
- 85.La COURSE, S., GREENE, S., DAWSON-HAHN, E. et al. Risk of Adverse Infant Outcomes Associated with Maternal Tuberculosis in a Low Burden Setting: A Population-Based Retrospective Cohort Study. In: *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 2016, article 6413713.
- 86.LANDRY, J., MENZIES, D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? In: *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2008, vol. 12, no. 12, pp. 1352-1364.
- 87.LANDRY, J., MENZIES, D. Tuberculosis Prevention. In: *International Encyclopedia of Public Health.* 2nd edition, vol. 7 (Ed. Stella R. Quah). Elsevier Inc., 2017, pp. 246-251.
- 88.LANGE, C., ABUBAKAR, I., ALFFENAAR, J. et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. In: *Eur. Respir. J.* 2014, vol. 44, no. 1, pp. 23-63.
- 89.LEE, J., LIM, C., KIM, E. et al. Congenital miliary tuberculosis in an 18-day-old boy. In: *Korean. J. Pediatr.* 2016, vol. 59, no. 1, pp. S64-S67.
- 90.LEE, M.H., LIM, G.Y., CHUNG, J.H. et al. Disseminated congenital tuberculosis presenting as peritonitis in an infant. In: *Jpn. J. Radiol.* 2013, vol. 31, no. 4, pp. 282-285.
- 91.LEWIS, G. *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer – 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* London: CEMACH, 2007. 268 p.
- 92.LI, C., LIU, L., TAO, Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. In: *Orphanet J Rare Dis.* 2019, vol. 14, no. 1, article 131.
- 93.LI, Q., SONG, Y., CHEN, H. et al. Retrospective Analysis of 28 Cases of Tuberculosis in Pregnant Women in China. In: *Sci Rep.* 2019, vol. 9, no. 1, article 15347.
- 94.LI, S., LIU, B., PENG, M. et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017, vol. 12, no. 7, article e0180725.

- 95.LIN, H.C., LIN, H.C., CHEN S.F. Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. In: *BJOG*. 2010, vol. 117, no. 5, pp. 585-590.
- 96.LOTO, O., AWOWOLE, I. Tuberculosis in pregnancy: a review. In: *J. Pregnancy*. 2012, vol. 2012, article 379271.
- 97.LOVEDAY, M., HLANGU, S., FURIN, J. "Take the treatment and be brave": Care experiences of pregnant women with rifampicin-resistant tuberculosis. In: *PLoS One*. 2020, vol. 15, no. 12, article e0242604.
- 98.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.
- 99.MAHENDRU, A., GAJJAR, G., EDDY, J. Review. Diagnosis and management of tuberculosis in pregnancy. In: *Obstetr. Gynaecol*. 2010, vol. 12, no. 3, pp. 163-171.
- 100.MALHAME, I., CORMIER, M., SUGARMAN, J. et al. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. In: *PLoS One*. 2016, vol. 11, no. 5, article e0154825.
- 101.MANGNALE, S.V., MANGNALE, A.S. Placental changes in patients of asthma and tuberculosis with relation to fetal outcome. In: *Int J Gynaecol*. 2018, vol. 7, no. 2, pp. 50-53.
- 102.MATHAD, J., BHOSALE, R., SANGAR, V. et al. Pregnancy differentially impacts performance of latent tuberculosis diagnostics in a high-burden setting. In: *PLoS One*. 2014, vol. 9, no. 3, article e92308.
- 103.MAYER, K.H., MATHAD, J., GUPTA, A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. In: *Clin. Infect. Dis*. 2012, vol. 55, no. 11, pp. 1532-1549.
- 104.MCCARTHY, F., ROWLANDS, S., GILES, M. Tuberculosis in pregnancy – case studies and a review of Australia's screening process. In: *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2006, vol. 46, no. 5, pp. 451-455.
- 105.MCINTYRE, J. Mothers infected with HIV. In: *Br. Med. Bull*. 2003, vol. 67, pp. 127-135.
- 106.MENZIES, D., ADJOBIMEY, M., RUSLAMI, R. et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018, vol. 379, no. 5, pp. 440-453.
- 107.MIELE, K., BAMRAH MORRIS, S. et al. Tuberculosis in Pregnancy. In: *Obstet Gynecol*. 2020, vol. 135, no. 6, pp. 1444-1453.
- 108.MITTAL, H., DAS, S., FARIDI, M. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. In: *Indian J. Med. Res*. 2014, vol. 140, no. 1, pp. 32-39.

- 109.MNYANI, C.N., MCINTYRE, J.A. Tuberculosis in pregnancy. In: *BJOG*. 2011, vol. 118, no. 2, pp. 226-231.
- 110.MOGA, M., BÂGIU, N., PASCU, A. et al. Postponement of pregnancies in Women with tuberculosis. In: *Bulletin of the Transilvania University of Braşov. Series VI: Medical Sciences*. 2013, vol. 6, no. 1, pp. 49-58.
- 111.MOKHELE, I., JINGA, N., BERHANU, R. et al. Treatment and pregnancy outcomes of pregnant women exposed to second-line anti-tuberculosis drugs in South Africa. In: *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021, vol. 21, no. 1, article 453.
- 112.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.
- 113.NAHID, P., HOPEWELL, P. *Tuberculosis Treatment*. In: *International Encyclopedia of Public Health*. 2nd edition, vol. 7 (Ed. Stella R.Quah). Elsevier Inc., 2017, pp. 267-276.
- 114.NAKBANPOT, S., RATTANAWONG, P. Congenital tuberculosis because of misdiagnosed maternal pulmonary tuberculosis during pregnancy. In: *Jpn. J. Infect. Dis.* 2013, vol. 66, no. 4, pp. 327-330.
- 115.National Childbirth Trust. *Tuberculosis in Pregnancy: NCT Position Statement*. London: NCT, 2008. 2 p.
- 116.NEWBERRY, D., ROBERTSON BELL, T. Congenital Tuberculosis: A New Concern in the Neonatal Intensive Care Unit. In: *Adv Neonatal Care*. 2018, vol. 18, no. 5, pp. 341-349.
- 117.NEWTON, E.R. Tuberculosis in Pregnancy. In: *Gynecology & Obstetrics*. Sciarra J.J. (ed.). Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 2000, vol. 3, chap. 49, pp. 1-14.
118. NGUYEN, H., PANDOLFINI, C., CHIODINI, P. et al. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. In: *BMC Infec. Dis*. 2014, vol. 14, article 617.
119. NGWENYA, S. Tuberculosis in Pregnancy: Delayed Diagnosis, Lost Lives. In: *Pulm. Res. Respir. Med. Open. J*. 2016, vol. 3, no. 3, pp. 37-40.
- 120.NJIE, G.J., MORRIS, S.B., WOODRUFF, R.Y. et al. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018, vol. 55, no. 2, pp. 244-252.
- 121.OBRINGER, E., HEALD-SARGENT, T., HAGEMAN, J. Neonatal tuberculosis. In: *Pediatr. Ann*. 2015, vol. 44, no. 5, pp. e126-130.
- 122.PAI, M., BEHR, M., DOWDY, D. et al. Tuberculosis. In: *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016, vol. 2, article 16076.

- 123.PALACIOS, E., DALLMAN, R., MUNOZ, M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. In: *Clin. Infect. Dis.* 2009, vol. 48, no. 10, pp. 1413-1419.
- 124.PAREKH, M.J., SCHLUGER, N.W. Treatment of latent tuberculosis infection. In: *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013, vol. 7, no. 6, pp. 351-356.
- 125.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.
- 126.PATEL, S., DESANTIS, E. Treatment of congenital tuberculosis. In: *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008, vol. 65, no. 21, pp. 2027-2031.
- 127.PEKCAN, S., TANA ASLAN, A., KIPER, N. et al. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey. In: *Turk. J. Pediatr.* 2013, vol. 55, no. 2, pp. 121-129.
- 128.PEREZ-VELEZ, C.M., MARAIS, B.J. Tuberculosis in children. In: *N. Engl. J. Med.* 2012, vol. 367, no. 4, pp. 348-361.
- 129.PETERSIDE, O., ADEYEMI, O., KUNLE-OLOWU, O. et al. Congenital tuberculosis: A case report and review of the literature. In: *Niger. J. Paed.* 2012, vol. 40, no. 1, pp. 93-96.
- 130.PETROVIC, S., PRIBIC, R., RODIC, B. et al. Perinatal tuberculosis – diagnostic and therapeutic approach. In: *Med. Pregl.* 2012, vol. 65, no. 11-12, pp. 496-501.
- 131.PILLAY, T., KHAN, M., MOODLEY, J. et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. In: *Lancet Infect. Dis.* 2004, vol. 4, no. 3, pp. 155-165.
- 132.PILLAY, T., KHAN, M., MOODLEY, J. et al. The increasing burden of tuberculosis in pregnant women, newborns and infants under 6 months of age in Durban, KwaZulu-Natal. In: *S. Afr. Med. J.* 2001, vol. 91, no. 11, pp. 983-987.
- 133.PILLAY, T., STURM, A., KHAN, M. et al. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. In: *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004, vol. 8, no. 1, pp. 59-69.
- 134.PINEIRO, R., MELLADO, M., CILLERUELO, M. et al. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? In: *Eur. J. Pediatr.* 2012, vol. 171, no. 11, pp. 1625-1632.
- 135.PURSNANI, S., SRIVASTAVA, S., ALI, S. et al. Risk factors for and outcomes of detention of patients with TB in New York City: an update: 2002-2009. In: *Chest.* 2014, vol. 145, no. 1, pp. 95-100.

- 136.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.
- 137.RAKOTOARIVELO, R., AMBROSIONI, J., RASOLOFO, V. et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Madagascar. In: *Int J Infect Dis*. 2018; 69: 20-25.
- 138.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.
- 139.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.
- 140.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.
- 141.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.
- 142.REZAI, S., LOBUE, S., ADAMS, D. et al. Untreated Active Tuberculosis in Pregnancy with Intraocular Dissemination: A Case Report and Review of the Literature. In: *Case. Rep. Pulmonol*. 2015, vol. 2015, article 370462.
- 143.RICKMAN, H., COHN, S., LALA, S. et al. Subclinical tuberculosis and adverse infant outcomes in pregnant women with HIV. In: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020, vol. 24, no. 7, pp. 681-685.
- 144.RIGBY, F.B. Tuberculosis and Pregnancy: Update on an Old Nemesis. In: *Infect. Med*. 2000, vol. 17, no. 4, pp. 284-288.
- 145.ROBINSON, C.A., ROSE, N.C. Tuberculosis: current implications and management in obstetrics. In: *Obstet. Gynecol. Surv*. 1996, vol. 51, no. 2, pp. 115-124.
- 146.ROHILLA, M., JOSHI, B., JAIN, V. et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis during Pregnancy: Two Case Reports and Review of the Literature. In: *Case Rep. Obstet. Gynecol*. 2016, vol. 2016, article 1536281.
- 147.SARAMBA, M., ZHAO, D. A Perspective of the Diagnosis and Management of Congenital Tuberculosis. In: *J. Pathogen*. 2016, vol. 2016, article 8623825.
- 148.SCHECHNER, V., LESSING, J., GRISARU-SOEN, G. et al. Preventing tuberculosis transmission at a maternity hospital by targeted screening radiography of migrants. In: *J. Hosp. Infect*. 2015, vol. 90, no. 3, pp. 253-259.

- 149.SCHITO, M., MIGLIORI, G., FLETCHER, H. et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. In: *Clin. Infect. Dis.* 2015, vol. 61, no. 3, pp. S102-118.
- 150.SCHLOß, M., HECKRODT, J., SCHNEIDER, C. et al. Magnetic Resonance Imaging of the Lung as an Alternative for a Pregnant Woman with Pulmonary Tuberculosis. In: *J. Radiol. Case Rep.* 2015, vol. 9, no. 5, pp. 7-13.
- 151.SHARMA, S., MITRA, D., BALAMURUGAN, A. et al. Cytokine polarization in miliary and pleural tuberculosis. In: *J. Clin. Immunol.* 2002, vol. 22, no. 6, pp. 345-352.
- 152.SHENOI, A., KAVITHA, H. Perinatal Tuberculosis. In: *Pediatr Inf Dis.* 2019, vol. 1, no. 1, pp. 30-33.
- 153.SHERIFF, F.G., MANJI, K.P., MANJI, M.P. et al. Pulmonary tuberculosis among pregnant mothers in Tanzania. In: *Dar Es Salaam Medical Students' Journal.* 2010, vol. 16, no. 1, pp. 5-10.
- 154.SILVA MIRANDA, M., BREIMAN, A., ALLAIN, S. et al. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? In: *Clin. Dev. Immunol.* 2012, vol. 2012, article 139127.
- 155.SKEVAKI, C.L., KAFETZIS, D.A. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. In: *Paed. Drugs.* 2005, vol. 7, no. 4, pp. 219-234.
- 156.SNIDER, D. Pregnancy and tuberculosis. In: *Chest.* 1984, vol. 86, no. 3, pp. 10S-13S.
- 157.SNOW, K., BEKKER, A., HUANG, G. et al. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. In: *Paediatr Respir Rev.* 2020, vol. 36, pp. 27-32.
- 158.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.
- 159.SOLLAI, S., GALLI, L., DE MARTINO, M. et al. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. In: *BMC Infect. Dis.* 2014, vol. 14, no. 1, article S6.
- 160.SUGARMAN, J., COLVIN, C., MORAN, A. et al. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. In: *Lancet. Glob. Health.* 2014, vol. 2, no. 12, pp. e710-716.
- 161.SUN, J., WANG, C., JIN, D. et al. Fatal congenital tuberculosis owing to late diagnosis of maternal tuberculosis: case report and review of congenital tuberculosis in China. In: *Paediatr Int Child Health.* 2020, vol. 40, no. 3, pp. 194-198.

- 162.TORRELLES, J.B., SCHLESINGER, L.S. Integrating Lung Physiology, Immunology, and Tuberculosis. In: *Trends Microbiol.* 2017, vol. 25, no. 8, pp. 688-697.
- 163.TURNBULL, E.R., KANCHEYA, N.G., HARRIS, J.B. et al. A model of tuberculosis screening for pregnant women in resource-limited settings using Xpert MTB/RIF. In: *J. Pregnancy.* 2012, vol. 2012, article 565049.
- 164.VARIMO, T., NIEMINEN, T., ARONNIEMI, J. et al. A case of congenital tuberculosis with a favorable outcome in a full term neonate. *Clin Case Rep.* 2020, vol. 8, no. 9, pp. 1802-1805.
- 165.VIDANAPATHIRANA, M., DAHANAYAKE, K. Tuberculosis kills a pregnant mother. In: *Galle Med. J.* 2008, vol. 13, no. 1, pp. 56-58.
- 166.VIJAYAGEETHA, M., KUMAR, A., RAMAKRISHNAN, J. et al. Tuberculosis screening among pregnant women attending a tertiary care hospital in Puducherry, South India: is it worth the effort? In: *Glob Health Action.* 2019, vol. 12, no. 1, article 1564488.
- 167.VO, Q., STETTLER, W., CROWLEY, K. Pulmonary tuberculosis in pregnancy. In: *Prim. Care. Update. Ob. Gyns.* 2000, vol. 7, no. 6, pp. 244-249.
- 168.WALSON, J.L., BROWN, E.R., OTIENO, P.A. et al. Morbidity among HIV-1-infected mothers in Kenya: prevalence and correlates of illness during 2-year postpartum follow-up. In: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2007, vol. 46, no. 2, pp. 208-215.
- 169.WALT, M., MASUKU, S., BOTHA, S. et al. Retrospective record review of pregnant women treated for rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. In: *PLoS One.* 2020, vol. 15, no. 9, article e0239018.
- 170.WALZL, G., RONACHER, K., HANEKOM, W. et al. Immunological biomarkers of tuberculosis. In: *Nat. Rev. Immunol.* 2011, vol. 11, no. 5, pp. 343-354.
- 171.WANG, P.I., CHONG, S.T., KIELAR, A.Z. et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. In: *Am. J. Roentgenol.* 2012, vol. 198, no. 4, pp. 778-784.
- 172.WANG, P.I., CHONG, S.T., KIELAR, A.Z. et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 2, evidence-based review and recommendations. In: *Am. J. Roentgenol.* 2012, vol. 198, no. 4, pp. 785-792.
- 173.WANG, X., ZHANG, Y., LIN, X. et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women in high prevalence of tuberculosis countries: A protocol for systematic review. In: *Medicine (Baltimore).* 2020, vol. 99, no. 47, article e23089.
- 174.WASIU, A., ESTHER, A., ABDUL-WASIU, H. et al. Treatment Outcomes among Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis Co-Infected Pregnant Women in Resource Poor

- Settings of South-western Nigeria. In: *Sierra Leone Journal of Biomedical Research*. 2011, vol. 3, no. 3, pp. 151-156.
- 175.WATER, B.J., BROOKS, M.B., HUANG, C.C. et al. Tuberculosis clinical presentation and treatment outcomes in pregnancy: a prospective cohort study. In: *BMC Infect Dis*. 2020, vol. 20, no. 1, article 686.
 - 176.WEJSE, C., PATSCHE, C., KÜHLE, A. et al. Impact of HIV-1, HIV-2, and HIV-1+2 dual infection on the outcome of tuberculosis. In: *Int. J. Infect. Dis*. 2015, vol. 32, pp. 128-134.
 - 177.WHITTAKER, E., KAMPMANN, B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. In: *Early. Hum. Dev*. 2008, vol. 84, no. 12, pp. 795-799.
 - 178.WHO. *Global tuberculosis control 2011*. WHO: Geneva, 2011. 246 p.
 - 179.WHO. *Global tuberculosis report 2013*. WHO, Geneva, 2013. 290 p.
 - 180.WHO. *Global tuberculosis report 2014*. Geneva: WHO Press, 2014, 155 p.
 - 181.WHO. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization, 2017, 250 p.
 - 182.WHO. *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization, 2018, 266 p.
 - 183.WHO. *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization, 2019, 284 p.
 - 184.WHO. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization, 2020, 208 p.
 - 185.WHO. *Guideline for intensified tuberculosis case-finding and isoniazide preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. WHO, Geneva, 2011. 40 p.
 - 186.WHO. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response*. WHO, Geneva, 2010. 58 p.
 - 187.WHO. *Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and Operational "How-to" Practical Considerations*. WHO, Geneva, 2011. 36 p.
 - 188.WHO. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders*. WHO, Geneva, 2012. 34 p.
 - 189.WINETSKY, D., ALMUKHAMEDOV, O., PULATOV, D. et al. Prevalence, risk factors and social context of active pulmonary tuberculosis among prison inmates in Tajikistan. In: *PLoS. One*. 2014, vol. 9, no. 1, article e86046.
 - 190.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.
 - 191.XIE, X., LI, F., CHEN, J. et al. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: From bench to bedside. In: *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2014, vol. 47, no. 4, pp. 268-274.
 - 192.YEH, J.J., LIN, S.C., LIN, W.C. Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Case Report and Literature Review. In: *Front Pediatr*. 2019, vol. 7, article 255.

- 193.ZAR, H., COTTON, M., STRAUSS, S. et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. In: *BMJ*. 2007, vol. 334, no. 7585, article 136.
- 194.ZENHÄUSERN, J., BEKKER, A., WATES, M. et al. Tuberculosis transmission in a hospitalised neonate: Need for optimised tuberculosis screening of pregnant and postpartum women. In: *S Afr Med J*. 2019, vol. 109, no. 5, pp. 310-313.
- 195.ZENNER, D., KRUIJSHAAR, M., ANDREWS, N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. In: *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2012, vol. 185, no. 7, pp. 779-784.
- 196.ZUMLA, A., CHAKAYA, J., CENTIS, R. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. In: *Lancet. Respir. Med*. 2015, vol. 3, no. 3, pp. 220-234.
- 197.ЕВСЮКОВА, Е.В. *Методы исследования функции внешнего дыхания при патологии лёгких. Учебно-методическое пособие*. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2014. 32 с.
- 198.ЗАЙКОВ, С.В. Беременность и туберкулез. В: *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010, № 3, с. 5-11.
- 199.КАЗАКУ, З.Я. Исходы родов у женщин с активным туберкулезом органов дыхания. В: *Тезисы к XV Всероссийскому научному форуму “Мать и дитя”*. Москва, 2014, с. 75-76. [citat 02.09.2017]. Доступно: <http://www.mother-child.ru>.
- 200.КОВГАНКО, П.А. К проблеме туберкулёза и материнства. В: *Пр. Туб.*, 2003, № 4., с. 46-48.
- 201.МАКАРОВ, О.В., КАЮКОВА, С.И., СТАХАНОВ, В.А. Беременность и туберкулёз. В: *Рос. Вестн. Акуш.-гинекол.*, 2004, т. 4, № 1, с. 23-26.
- 202.МЕДВЕДЕВ, М.В. *Основы доплерографии в акушерстве. Практическое пособие для врачей*. М.: Реал Тайм, 2007. 72 с.
- 203.МЕДВЕДЕВ, М.В. *Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы*. М.: Реал Тайм, 2007. 60 с.
- 204.ПОЛЬОВА, С.П. Морфофункціональні зміни фетоплацентарного комплексу хворих на туберкульоз. В: *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2007, т. 6, № 1, с. 33-36.
- 205.ЯКИМОВА, А.В., ЧЕРДАНЦЕВА, Л.А., НАДЕЕВ, А.П. и др. Особенности структурной организации плаценты при туберкулёзе лёгких. В: *Архив патологии*. 2009, т. 71, № 2, с. 7-9.

ANEXE

Anexa 1. Formular de chestionare (partea obstetricală)

- | | |
|--|---|
| 1. Vârsta _____ | 15. Ultima menstruație _____ |
| 5. Tipul constituțional al gravidei | 16. Gestație |
| 1. Normostenic | 1. Primigestă |
| 2. Hipostenic | 2. Multigestă |
| 3. Astenic | |
| 4. Obezitate | 17. Avorturi medicale până la infectare |
| 6. Înălțimea | 1. 1 |
| 1. ≤ 150 cm | 2. 2 |
| 2. 151-170 cm | 3. 3 |
| 3. ≥ 171 cm | 4. Mai multe |
| 7. Greutatea | 18. Avorturi medicale după infectare |
| 1. ≤ 50 kg | 1. 1 |
| 2. 51-70 kg | 2. 2 |
| 3. ≥ 71 kg | 3. 3 |
| | 4. Mai multe |
| 8. Dimensiunile bazinului | 19. Avorturi spontane până la infectare |
| 1. În limitele normei | 1. 1 |
| 2. BAS gradul I | 2. 2 |
| 3. BAS gradul II | 3. 3 |
| 4. BAS gradul III | 4. Mai multe |
| Anamneza obstetrical-ginecologică | 20. Avorturi spontane după infectare |
| 9. Menarhe | 1. 1 |
| 1. Pretimpurie | 2. 2 |
| 2. Normală (11-13 ani) | 3. 3 |
| 3. Tardivă | 4. Mai multe |
| 10. Durata menstruațiilor | 21. Sarcină extrauterină |
| 1. Până la 3 zile (oligomenoree) | 1. 1 |
| 2. 3-7 zile | 2. 2 |
| 3. Mai mult de 7 zile (polimenoree) | 3. 3 |
| 11. Durata ciclului menstrual | 22. Sarcină oprită în evoluție până la infectare |
| 1. Până la 21 zile (proiomenoree) | 1. 1 |
| 2. 21-35 zile | 2. 2 |
| 3. Mai mult de 35 zile (opsomenoree) | 3. 3 |
| 12. Ciclul menstrual | 4. Mai multe |
| 1. Regulat | 23. Sarcină oprită în evoluție după infectare |
| 2. Neregulat până la infectare | 1. 1 |
| 3. Neregulat după infectare | 2. 2 |
| 13. Viața sexuală | 3. 3 |
| 1. Până la 16 ani | 4. Mai multe |
| 2. La 16-20 ani | 24. Moarte antenatală a fătului până la infectare |
| 3. După 20 ani | 1. 1 |
| 14. Contracepție | 2. 2 |
| 1. Da | 3. 3 |
| 2. Nu | 4. Mai multe |
| | 25. Moarte antenatală a fătului după infectare |
| | 1. 1 |

2. 2
3. 3
4. Mai multe
26. Paritate
 1. Primipară
 2. Multipară
27. Nașteri premature până la infectare
 1. 1
 2. 2
 3. 3
 4. Mai multe
28. Nașteri premature după infectare
 1. 1
 2. 2
 3. 3
 4. Mai multe
29. Operații cezariene
 1. 1
 1. 2
 2. 3
 3. Mai multe
30. Patologie ginecologică
 1. Salpingooforită
 2. Endometrită
 3. Colpită
 4. Infantilism genital
 5. Erozia colului uterin
 6. Dereglări ale ciclului menstrual
 7. Fibromiom uterin
 8. Endometrioza genitală
 9. Ovary polichistice
 10. Sterilitate I
 11. Sterilitate II
 12. Nu are
31. Patologie extragenitală a
 1. Sistemului cardiovascular
 2. Sistemului respirator
 3. Sistemului excretor
 4. Sistemului gastrointestinal
 5. Sistemului endocrin
 6. Patologie a ficatului
 7. Intervenții chirurgicale
 8. Obezitate
 9. Nu are
32. Obezitate
 1. Gradul I
 2. Gradul II
 3. Gradul III
 4. Nu are
33. Evoluția sarcinii prezente
 1. Iminență de avort spontan timpuriu – I trim.
 2. Iminență de avort spontan tardiv – II trim.
 3. Anemie feriprivă – II trim.
 4. Iminență de naștere prematură – III trim.
 5. Moarte antenatală a fătului
 6. Dermatoză gravidară
 7. Edeme gravidare
 8. Gestoză timpurie
 9. Gestoză tardivă
 10. Anemie feriprivă – I trim.
 11. Patologia sistemului fetoplacentar
 12. Placenta praevia
 13. Nu a avut complicații
 14. Anemie feriprivă – III trim.
34. Anemie feriprivă
 1. Gradul I
 2. Gradul II
 3. Gradul III
 4. Nu a avut
35. Gestoză tardivă
 1. HTIS
 2. Preeclampsie
 3. Eclampsie
 4. Nu a avut
36. Patologie a sistemului fetoplacentar
 1. Polihidramnioză
 2. Oligoamnioză
 3. RDIF de tip simetric
 4. RDIF de tip asimetric
 5. Hipoxie cronică intrauterină
 6. IFP cronică
37. Infecții în sarcină
 1. Chlamidia
 2. Ureaplasma
 3. Candida
 4. Toxoplasmoză
 5. Herpes simplex
 6. CMV
 7. Mycoplasma
 8. Vaginoză bacteriană
 9. IRVA
 10. Acutizarea pielonefritei
38. Alimentația în sarcină
 1. Obişnuită
 2. Restricții calorice
 3. Suplimentare calorică

39. Termenul stabilirii diagnosticului de IFP
 1. Trimestrul II
 2. Trimestrul III
 3. Post-partum
 40. Internare în staționar obstetrical în legătură cu IFP
 1. Da
 2. Nu
 41. Termenul stabilirii patologiei sistemului fetoplacentar
 1. Trimestrul II
 2. Trimestrul III
 3. Post-partum
 42. Internare în staționar obstetrical în legătură cu patologia sistemului fetoplacentar
 1. Da
 2. Nu
 43. Finalizarea sarcinii
 1. Avort spontan
 2. Sarcină stagnată
 3. Întreruperea sarcinii după indicații medicale
 4. Moarte antenatală a fătului
 5. Naștere prematură
 6. Naștere la termen
 7. Naștere post-termen
 44. Conduita nașterii
 1. Per vias naturalis
 2. Forceps
 3. Vacuum
 4. Operație cezariană planificată
 5. Operație cezariană de urgență
 6. Analgezia travaliului
 7. Somn obstetrical
 45. Nașterea per vias naturalis
 1. Fiziologică
 2. Complicată
 46. Complicațiile I perioade de naștere
 1. RPPA
 2. Hipoxie acută progresantă
 3. Insuficiența I f.c.
 4. Insuficiența II f.c.
 5. Discoordonarea f.c.
 6. DPPNÎ
 7. Fără complicații
 47. Complicațiile perioadei a II-a de naștere
 1. Insuficiența II f.c.
 2. Naștere rapidă și fulminantă
 3. Discoordonarea f.c.
 4. DPPNÎ
 5. Hipoxie acută progresantă
 6. Traumatism obstetrical
 7. Fără complicații
 48. Complicațiile perioade a III-a de naștere
 1. Hemoragie hipotonică
 2. Defect de țesut placentar
 3. Patologii de inserție a placentei
 4. Control manual
 5. Control instrumental
 6. Masajul uterului pe pumn
 7. Fără complicații
 49. Indicații pentru operația cezariană
 1. DPPNÎ
 2. Placenta praevia
 3. Prezența pelviană
 4. Angajarea anormală a fătului
 5. Sarcină suprapurată
 6. Sarcină multiplă
 7. Macrosomia fătului
 8. Bazin clinic strâmtat
 9. Gestoză tardivă
 10. Cicatrice pe uter
 11. Insuficiența f.c. rebelă la tratament
 12. HAIUF
 13. HCIUF
 14. RCIUF
 15. Patologie extragenitală
 50. Durata nașterii
 1. I perioadă _____
 2. II perioadă _____
 3. III perioadă _____
 4. În total _____
 51. Pierderea de sânge în naștere _____
- Statutul nou-născutului**
52. Copilul
 1. Viu
 2. Mort antenatal
 3. Mort intranatal
 53. Anomalii congenitale de dezvoltare
 1. Da
 2. Nu
 54. Vârsta gestațională
 1. Nou-născut la termen
 2. Nou-născut prematur
 3. Nou-născut supramaturat
 55. Sexul
 1. Feminin
 2. Masculin
 56. Masa _____

1. <2000 g
2. 2000-2499 g
3. 2500-2999 g
4. 3000-3999 g
5. >4000 g

57. Lungimea _____

58. Apgar peste 1 min. _____

1. 8-10 puncte
2. 6-7 puncte
3. 4-5 puncte
4. 1-3 puncte

59. Apgar peste 5 min.

1. 8-10 puncte
2. 6-7 puncte
3. 4-5 puncte
4. 1-3 puncte

60. Transfer

1. Lăuzie
2. Reanimare

61. Tratament antituberculos inițiat la copil

1. Da
2. Nu

62. Vaccinarea copilului cu BCG la a 3-a zi

1. Da
2. Nu

63. Semne de TB congenitală

1. Da
2. Nu

64. Pierdere patologică în greutate

1. Da
2. Nu

65. PCR la nou-născut

1. PCR pozitiv
2. PCR negativ
3. Nu s-a efectuat

Placenta

66. Expulsi

1. De sine stătător
2. Manual

67. Integritate

1. Întreagă
2. Defect

68. Numărul lobulelor

1. Normal
2. Accesoriu

69. Grosimea (N 3-6 cm) _____

70. Masa (N 500-600 g) _____

71. Histologie (*se anexează*)

1. Da
2. Nu

Cordonul ombilical

72. Lungime (N 50-60 cm) _____

73. Diametru (N 1-2 cm) _____

74. Localizare vav spin

1. Dextra
2. Sinistra

75. Expresia spinului

1. Puțin
2. Normă

76. Inserție

1. Centrală
2. Marginală
3. Laterală
4. Velamentoasă

77. Circulare

1. Nu este
2. 1 dată
3. Dublă
4. Triplă
5. Cordon scurt
6. Cordon lung

Perioada post-partum

78. Complicații

1. Subfebrilitate
2. Lohiometrie
3. Endometrită
4. Mastită
5. Lactostază
6. Dehiscenta suturilor
7. Nu au fost

79. Lactația

1. Suficientă
2. Insuficientă
3. Nu s-a permis

Anexa 2. Formular de chestionare (partea ftiziopneumologică)

1. Posedarea poliței de asigurare
 1. Da
 2. Nu
2. Statut social
 1. Funcționar public
 2. Muncitoare
 3. Casnică
 4. Studentă
 5. Șomeră
 6. Invalidă
 7. Deținută
3. Lucru peste hotare
 1. Nu a fost
 2. A lucrat 6 luni
 3. A lucrat 1 an
 4. A lucrat 2 ani și mai mult
4. Studii
 1. Superioare
 2. Medii
 3. Lipsesc
5. Stare familială
 1. Necăsătorită
 2. Căsătorie înregistrată
 3. Căsătorie neînregistrată
6. Mediu de trai
 1. Urban
 2. Rural
7. Condiții de trai
 1. Apartament aparte
 2. Apartament comun
 3. Cămin
 4. Casă particulară
8. Aflarea în închisori
 1. Nu a fost
 2. Mai puțin de 1 an
 3. 1-3 ani
 4. Mai mult de 3 ani
9. Deprinderi dăunătoare (nocive)
 1. Fumatul
 2. Exces de alcool
 3. Consum de droguri
10. Duce viață asocială
 1. Da
 2. Nu
11. Factori medico-biologici
 1. HIV-infecție
 2. Diabet zaharat
 3. Boală ulceroasă
 4. Boli cronice ale aparatului respirator
 5. Tratament cu imunodepresante, citostatice
 6. Tratament cu corticosteroizi, hormoni
 7. Boli psihice
 8. Ciroză hepatică
 9. Sarcini și nașteri în ultimii 3 ani
12. Data înregistrării TB organelor respiratorii (forma 089) _____
13. Data decesului _____
14. Locul de depistare a TB
 1. AMT/CMF
 2. Centru consultativ pentru femei
 3. Staționar obstetrical
 4. Centru consultativ tuberculos
15. Evidența în dispensarul tuberculos
 1. Nu s-a aflat
 2. Până la sarcină
 3. În timpul sarcinii
16. Circumstanțele de depistare a TB
 1. Adresare cu acuze
 2. Depistare activă (prof-examinare)
 3. Depistare activă (dispensarizarea contingentelor din grupul de risc de TB)
 4. Depistare post-mortem
17. Metoda de depistare a TB
 1. Proba Mantoux
 2. Radiologică în sarcină
 3. Microradiografie după naștere
 4. USG
 5. Examenul sputei la BAAR
 6. Morfologică (citologie, biopsie etc.)
 7. Molecular-genetică (PCR)
 8. Puncție pleurală
 9. Radiologică (înafara sarcinii)
18. Oportunitatea depistării maladiiei
 1. La momentul oportun
 2. Tardiv (inoportun)
 3. Netratată la timp (neglijată)
19. Momentul depistării TB
 1. Până la sarcină
 2. Trimestrul I de sarcină
 3. Trimestrul II de sarcină
 4. Trimestrul III de sarcină
 5. Perioada post-partum
20. Termenul depistării TB în perioada postpartum
 1. În prima lună
 2. Până la 3 luni
 3. 3-6 luni
 4. 6 luni – 1 an
21. Radiografia cutiei toracice în timpul sarcinii
 1. Trimestrul I de sarcină
 2. Trimestrul II de sarcină

3. Trimestrul III de sarcină
4. Nu s-a efectuat
22. Microradiografie după naștere
 1. Da
 2. Nu
23. Contact cu un bolnav de TB
 1. De familie
 2. Profesional
 3. Teritorial
 4. Nosocomial (intraspitalicesc)
 5. Nu este identificat
24. Contactul cu bolnavul de TB identificat
 1. Eliminator de MBT cu BAAR+
 2. Eliminator de MBT cu MDR
 3. Bolnav cu BAAR –
 4. Focar de deces al bolnavului cu TB
25. Durata contactului cu bolnavul de TB
 1. Până la 3 luni
 2. De la 3 până la 6 luni
 3. De la 6 până la 12 luni
 4. Peste 1 an
26. Informația despre infecția tuberculoasă în anamneză
 1. TB în anamneză (la vârsta de _ ani)
 2. Evidență în dispensarul tuberculos (virajul probei tuberculinice)
 3. Evidență în dispensarul tuberculos (proba Mantoux hiperergică)
 4. Evidență în dispensarul tuberculos (contact cu un bolnav de TB)
 5. Evidență în dispensarul tuberculos (complicații postvaccinale)
 6. Nu s-a aflat în evidența dispensarului tuberculos
27. Informație despre vaccinarea cu BCG
 1. Vaccinată, revaccinată
 2. Cicatrice postvaccinală
 3. Nu este informație
 4. Nu a fost vaccinată
28. Clasificarea cazului supravegheat
 1. Caz nou cu BAAR+
 2. Caz nou cu BAAR –
 3. Recidivă
 4. Acutizarea procesului TB
 5. TB pulmonară neactivă (sechele posttuberculoase)
 6. Grup de risc
29. Acutizarea procesului TB în timpul sarcinii actuale
 1. În I trimestru de sarcină
 2. În trimestrul II de sarcină
 3. În trimestrul III de sarcină
 4. Primele 42 zile post-partum
 5. Primele 3 luni post-partum
 6. 3-6 luni post-partum
 7. Peste 1 an post-partum
 8. Nu a avut loc
30. Recidiva procesului TB în timpul sarcinii actuale
 1. În I trimestru de sarcină
 2. În trimestrul II de sarcină
 3. În trimestrul III de sarcină
 4. Primele 42 zile post-partum
 5. Primele 3 luni post-partum
 6. 3-6 luni post-partum
 7. Peste 1 an post-partum
 8. Nu a avut loc
31. Motivul acutizării/recidivei procesului tuberculos în sarcină/post-partum
 1. Tratament neregulat
 2. Abandon
 3. Lipsa tratamentului
 4. Schimbări în organismul femeii
 5. Naștere
 6. Lactație
32. Durata îmbolnăvirii cu TB
 1. Până la 1 an
 2. 1 an
 3. Mai mult de 1 an
33. Forma clinică a TB la luarea în evidență
 1. Complex tuberculos primar
 2. TB ganglionilor limfatici intratoracici
 3. TB pulmonară infiltrativă
 4. TB pulmonară nodulară
 5. TB pulmonară diseminată (miliară)
 6. TB pulmonară fibrocavitară
 7. Pleurezie tuberculoasă
 8. Alte forme
34. TB extrarapiratorie
 1. Urogenitală
 2. Osteoarticulară
 3. Ganglionilor limfatici intratoracici
 4. Pielii
 5. Oculară
 6. SNC
 7. Nu are
35. Faza procesului TB la debutul studiului
 1. Progresivă – infiltrație
 2. Progresivă – distrucție
 3. Progresivă – diseminare
 4. Regresivă – resorbție
 5. Regresivă – indurație
 6. Staționară (fără dinamică radiologică)
 7. Stabilizare (vindecare)
36. Localizarea procesului
 1. Unilateral
 2. Bilateral

37. Extinderea procesului
 1. Limitat (1-2 segmente)
 2. Extins (≥ 3 segmente)
38. Complicații ale TB
 1. Hemoptizie
 2. Hemoragie
 3. Cord pulmonar
 4. Pneumotorax spontan
 5. Atelectazie
 6. Insuficiență pulmonară
 7. Nu au fost
39. Eliminarea MBT la debutul studiului
 1. Nu elimină MBT
 2. BAAR+
 3. BAAR++
 4. BAAR+++
40. Metoda confirmării eliminării MBT
 1. Bacterioscopie
 2. Însămânțare
 3. Bacterioscopie și însămânțare
 4. PCR
41. Rezistență medicamentoasă primară
 1. Nu s-a determinat
 2. Absentă
 3. Rezistență la 1 preparat
 4. Rezistență la 2 preparate
 5. Rezistență la ≥ 3 preparate
42. Debutul îmbolnăvirii cu TB (pentru TB depistată în sarcină)
 1. Asimptomatic
 2. Acut
 3. Subacut
43. Acuze bronhopulmonare
 1. Da
 2. Nu
44. Simptomatologia TB la momentul îmbolnăvirii
 1. Sindrom de intoxicație generală
 2. Tuse matinală cu/fără expectorații mici
 3. Hemoptizie
 4. Dureri în cutia toracică
 5. Dispnee
 6. Pierderea masei corporale
 7. Fără manifestări clinice
45. Proba tuberculinică intracutanată Mantoux
 1. Nu s-a efectuat
 2. Negativă (lipsă infiltrat)
 3. Pozitivă (5-20 mm)
 4. Hiperergică (> 20 mm)
46. Dimensiunea papulei _____
47. Schema de tratament antituberculos
 1. Categoria I
 2. Categoria II
 3. Categoria III
 4. Individuală
48. Tratamentul antituberculos specific inițiat
 1. Trimestrul I
 2. Trimestrul II
 3. Trimestrul III
 4. După naștere
 5. Nu a fost inițiat în sarcină
 6. Până la naștere
49. Tratamentul antituberculos specific administrat
 1. Trimestrul I
 2. Trimestrul II
 3. Trimestrul III
 4. După naștere
 5. Nu a fost administrat în sarcină
50. Preparatele antituberculoase de I linie administrate
 1. Isoniazidă (H)
 2. Rifampicină (R)
 3. Pirazinamidă (Z)
 4. Etambutol (E)
 5. Streptomycină (S)
51. Preparatele antituberculoase de II linie administrate
 1. Acid para-aminosalicilic
 2. Aminoglicozide (kanamicină, capreomicină, amikacină)
 3. Tioamide (ciprofloxacina, ofloxacina)
 4. Macrolide (claritromicină, azitromicină)
 5. Fluochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina)
 6. Cicloserină
52. Regimul de tratament TB-MDR
 1. Standardizat
 2. Empiric
 3. Individualizat
53. Durata tratamentului antituberculos în staționar - faza intensivă
 1. Până la 1 lună
 2. Până la 2 luni
 3. Până la 3 luni
 4. Până la 4 luni
 5. Până la 5 luni
 6. ≥ 6 luni
 7. Nu s-a tratat
54. Durata tratamentului antituberculos ambulatoriu - faza de continuare
 1. Până la 2 luni
 2. Până la 3 luni
 3. Până la 4 luni
 4. Până la 5 luni
 5. ≥ 6 luni
 6. Nu s-a tratat
55. Durata tratamentului antituberculos (faza intensivă + faza de continuare)

1. Până la 2 luni
 2. Până la 3 luni
 3. Până la 4 luni
 4. Până la 5 luni
 5. Până la 6 luni
 6. Până la 7 luni
 7. Până la 8 luni
 8. Până la 9 luni
 9. Până la 10 luni
 10. Până la 11 luni
 11. ≥ 12 luni
56. Durata tratamentului antituberculos (faza intensivă + faza de continuare) în timpul sarcinii
1. Până la 2 luni
 2. Până la 3 luni
 3. Până la 4 luni
 4. Până la 5 luni
 5. Până la 6 luni
 6. Până la 7 luni
 7. Până la 8 luni
 8. Până la 9 luni
 9. Până la 10 luni
57. Tratament etiopatogenetic
1. Antiinflamator (vit. B, C, corticosteroizi)
 2. Stimulator (tuberculină, pirogenal)
 3. De dezintoxicare
 4. Imunomodulator
 5. Hepatoprotector
 6. Simptomatic
 7. Chirurgical
 8. Nu a urmat
58. Toleranța la chimiopreparate
1. Reacțiile adverse au lipsit
 2. Reacții adverse slabe
 3. Reacții adverse exprimate
 4. Reacții adverse de tip alergic
 5. Reacții adverse de tip toxic (hepatite toxice)
 6. Reacții adverse de tip mixt
 7. Intolerabilitate la 1 preparat
 8. Intolerabilitate la 2 preparate
 9. Intolerabilitate la 3 preparate
 10. Intolerabilitate la 4 preparate
59. Timpul apariției și manifestării reacțiilor adverse
1. Până la sarcină
 2. În timpul sarcinii
 3. Post-partum
60. S-a dezvoltat rezistența antituberculoasă secundară
1. Nu
 2. La 1 preparat (monorezistență)
 3. La 2 preparate principale R și H (multirezistență)
 4. La ≥ 3 preparate (inclusiv la R și H) (polirezistență)
61. Rezultatele tratamentului bolnavului
- bacilifer după I etapă
1. Abacilat
 2. Bacilifer (eșec terapeutic)
 3. Deces
62. Rezultatele tratamentului bolnavului abacilifer după I etapă
1. Vindecare clinică
 2. Îmbunătățire
 3. Stabilizarea procesului
 4. Progresarea procesului
 5. Deces
63. Abacilarea MBT
1. La 1 lună de tratament
 2. La a 2-a lună de tratament
 3. La a 3-a lună de tratament
 4. La a 4-a lună de tratament
 5. La a 5-a lună de tratament
 6. La a 6-a lună de tratament
 7. La a 7-a lună de tratament
 8. La a 8-a lună de tratament
 9. Elimină MBT
64. Dinamica închiderii cavernelor
1. La 1-2 lună de tratament
 2. La a 3-a lună de tratament
 3. La a 4-a lună de tratament
 4. La a 5-6 lună de tratament
 5. La a 7-8 lună de tratament
 6. La a 9-10 lună de tratament
 7. Nu s-a închis
65. Rezultatele tratamentului după finalizarea curei depline
1. Vindecat
 2. Tratament încheiat
 3. Eșec terapeutic
 4. Abandon
 5. Deces
 6. Transferat
66. Cauza eșecului terapeutic
1. Tratament incomplet
 2. Alcoolism
 3. Narcomanie
 4. Afecțiuni cronice concomitente
67. Intervenții chirurgicale pe motivul TB pulmonare
1. Până la sarcină
 2. În timpul sarcinii
 3. După naștere
 4. Rezecția segmentelor afectate
 5. Lobectomie
 6. Pneumonectomie
68. Cauza decesului bolnavei
1. Progresarea TB
 2. Complicațiile TB
 3. Cauze obstetricale
 4. Alte cauze

Anexa 3. Formular de realizare a examenului paraclinic (valori medii)

- 206. Hemoglobină, Hb, g/l (N 120-140)
- 207. Eritrocite, Er, $10 \times 12/l$ (N 3,7-4,7)
- 208. Indice de culoare, IC (N 0,85-1,05)
- 209. Hematocrit, Ht, % (N 36,0-42,0)
- 210. Leucocite, L, 10×9 (N 4,0-9,0)
- 211. Neutrofile, n, % (N 1-6)
- 212. Limfocite, l, % (N 19-37)
- 213. Monocite, m, % (N 3-11)
- 214. VSH, mm/ora (N 2-15)
- 215. ALAT, u/l (N 0-42)
- 216. ASAT, u/l (N 0-37)
- 217. Bilirubina generală, mcmol/l (N 0-18)
- 218. Fosfataza alcalină, FA, u/l (N 0-115)
- 219. Proba cu timol, unit (N 0-4)
- 220. Proteina generală, g/l (N 60-85)
- 221. Albumină, g/l (N 35-55)
- 222. Globuline, g/l (N 23-35)
- 223. Protrombină, %, (N 90-105)
- 224. Fibrinogen, g/l (N 2-4)
- 225. Ritm bazal (N 110-160 bpm)
 - a. Normal
 - b. Tahicardie (>160)
 - c. Bradicardie (<110)
- 226. Amplitudinea oscilațiilor (N 5-25 bpm)
 - a. Normală (ondulatorie) 5-25
 - b. Săltătorie >25
 - c. Silențioasă <5
 - d. Sinusoidală
- 227. Frecvența oscilațiilor (N 2-6 oscil/min)
 - a. Normal 2-6
 - b. >6
 - c. <2
- 228. Accelerații (N 1 cu >15 bpm în 15 sec. timp de 10 min. sau 2 în 20 min.)
 - a. Absente
 - b. Prezente sporadice
 - c. Prezente periodice
- 229. Decelerații (N abs)
 - a. Absente
 - b. Prezente ușoare
 - c. Prezente medii
 - d. Prezente severe
 - e. Prezente sporadice
 - f. Prezente periodice timpurii
 - g. Prezente periodice tardive
 - h. Prezente periodice variabile
 - i. Prezente prelungite
- 230. Traseu CTG
 - a. Normal
 - b. Suspect
 - c. Patologic
- 231. Localizarea placentei
 - a. Anterior
 - b. Posterior
 - c. Fundic
- 232. Maturizarea prematură a placentei la USG
 - a. Da
 - b. Nu
- 233. Grosimea placentei la USG în limitele normei
 - a. Da
 - b. Nu
- 234. Îngroșarea placentei la USG
 - a. Da
 - b. Nu
- 235. Fetometria la USG
 - a. Normală (corespunde termenului de gestație)
 - b. RDIF
- 236. LA la USG
 - a. Volum normal
 - b. Polihidramnios
 - c. Oligoamnios
 - d. Cu particule flotante
- 237. Placenta neomogenă/cu calcinate la USG
 - a. Da
 - b. Nu
- 238. Indicele de rezistență la Doppler
- 239. Indicele pulsatil la Doppler
- 240. Raportul S/D la Doppler
- 241. Insuficiență circulatorie la USG
 - a. Da
 - b. Nu

242. Volumul maxim expirat în prima secundă (VEMS sau FEV1)
243. Capacitatea vitală forțată (CVF)
244. Raportul VEMS/CVF (indice Tiffneau)
245. PEF
246. FEF 25
247. FEF 50
248. FEF 75
249. Dereglări respiratorii de tip restrictiv
- Nu sunt
 - Gr. I
 - Gr. II
 - Gr. III
250. Dereglări respiratorii de tip obstructiv
- Nu sunt
 - Gr. I
 - Gr. II
 - Gr. III
251. Dereglări respiratorii de tip mixt
- Nu sunt
 - Gr. I
 - Gr. II
 - Gr. III

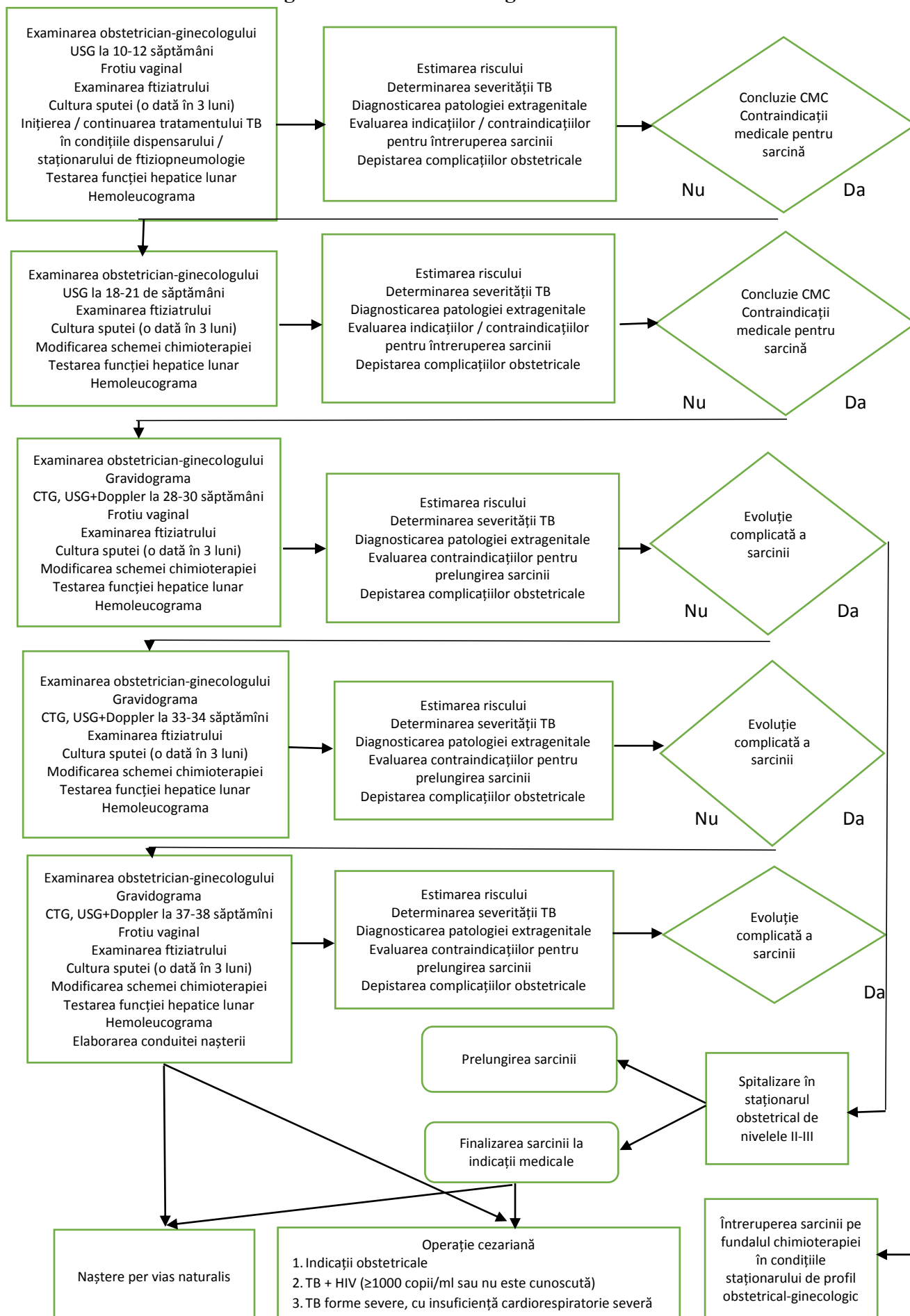
Examen paraclinic repetat (valori medii)

306. Hemoglobină, Hb, g/l (N 120-140)
307. Eritrocite, Er, $10^{12}/l$ (N 3,7-4,7)
308. Indice de culoare, IC (N 0,85-1,05)
309. Hematocrit, Ht, % (N 36,0-42,0)
310. Leucocite, L, 10^9 (N 4,0-9,0)
311. Neutrofile, n, % (N 1-6)
312. Limfocite, l, % (N 19-37)
313. Monocite, m, % (N 3-11)
314. VSH, mm/ora (N 2-15)
315. ALAT, u/l (N 0-42)
316. ASAT, u/l (N 0-37)
317. Bilirubina generală, mcmol/l (N 0-18)
318. Fosfataza alcalină, FA, u/l (N 0-115)
319. Proba cu timol, unit (N 0-4)
320. Proteina generală, g/l (N 60-85)
321. Albumină, g/l (N 35-55)
322. Globuline, g/l (N 23-35)
323. Protrombină, %, (N 80-105)
324. Fibrinogen, g/l (N 2-4)

Anexa 4. Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide

FACTORI FAVORIZANȚI	CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI INVESTIGAȚII
- Paciente cu TB suportată recent (< 1 an de la finalizarea curei de tratament); - Paciente cu intervenții chirurgicale recente din motivul TB (< 1 an); - Vârsta gravidei 17-25 de ani; - Contact cu persoane bolnave de TB; - Gravide cu diabet zaharat, maladii cronice ale aparatului respirator, excretor; boala ulcerosă, ciroză hepatică/hepatită cronică, infecția HIV; - Persoane cu deprinderi dăunătoare (tabagism, consum de droguri, consum de alcool); - Persoane care aparțin categoriilor sociale defavorizate (fără locuință, șomeri etc.); - Imigranți dintr-o zonă cu incidență înaltă a TB; - Sarcini și nașteri în ultimii 3 ani, multiparitatea.	- Examen obiectiv; - Hemoleucogramă; - Analiza generală de urină; - Testarea intradermică cu tuberculină Mantoux i/c cu 2U PPD (IDR); - În cazul suspectării TB pulmonare: examenul sputei la BAAR (microscopie; metoda culturală); - În cazul suspectării TB extrapulmonare: examenul lichidelor biologice (urină, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian etc.) la BAAR (microscopie; metoda culturală); - Metode molecular-biologice PCR (ADN Mycobacterium); - Metode radiologice ale cutiei toracice (radiologie, fluorografie); - Examenul biochimic al sângelui și coagulograma;
INDICATORI CLINICI	INVESTIGAȚII CLINICE SUPLIMENTARE
Sindromul intoxicației generale - transpirații nocturne; - subfebrilitate trenantă; - surmenaj; - slăbiciune generală; - scăderea poftei de mâncare; - pierderea masei corporale; Sindromul bronhopulmonar - tuse persistentă 3 săptămâni cu/fără expectorații; - hemoptizie; - dureri în cutia toracică; - dispnee progresivă; - alte simptome depind de organul afectat; În cazul suspectării TB extrapulmonare, pacienta necesită consultul medicului specialist respectiv.	În TB pulmonară: - Fibrobronhoscopie diagnostică; - Morfologice (citologie, biopsie, puncție); - Tomografie computerizată a organelor cutiei toracice; - USG organelor cutiei toracice; - Spirografie. În TB extrapulmonară: - USG organelor abdominale, rinichilor; - Tomografie computerizată a organelor interne, articulațiilor, coloanei vertebrale; RPL (depistarea antigenilor MT în diverse lichide biologice: lichidul cefalorahidian, urină, lichidul sinovial etc.).
	DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL
	În cazul suspectării TB pulmonare – cu: - cancerul pulmonar; - maladiile pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrenă pulmonară); - boala bronșiectatică; - pneumonia; - pleurezia nespecifică. În cazul suspectării TB extrapulmonare – cu: - maladiile nespecifice ale sistemului locomotor; - maladiile nespecifice ale tractului digestiv; - maladiile nespecifice ale sistemului genitourinar; - maladiile nespecifice ale țesutului cutanat; - maladiile nespecifice ale ochilor.

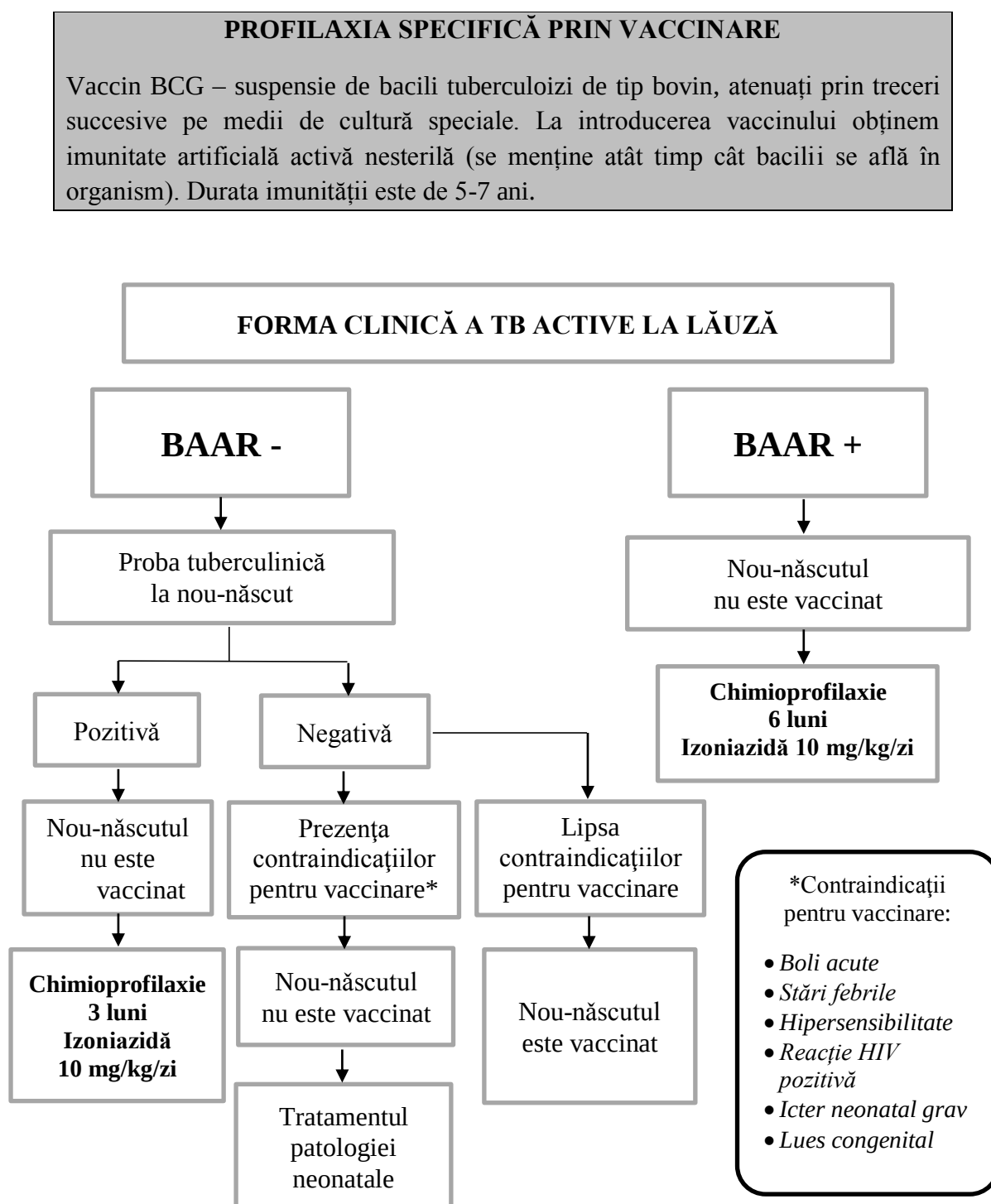
Anexa 5. Algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă



Pașii obligatorii în conduita gravidelor cu tuberculoză:

1. Estimarea riscului
2. Determinarea severității TB
3. Investigarea 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 6. Algoritmul profilaxiei primare a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă



Anexa 7. Acte de implementare

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	
"APROB" Prorector pentru activitate didactică IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Prof. univ., dr. hab. șt. med., Olga Cernetchi <u>23 decembrie 2020</u>  ACT DE IMPLEMENTARE (în procesul didactic) 1. Denumirea ofertei pentru implementare: Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specialitatea Pneumologie și a medicilor la perfecționare de educație continuă din cadrul Catedrei de pneumoftiziologie a rezultatelor tezei de doctor în științe medicale „Aspectele clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii”. 2. De cine a fost propusă: Zoreana Cazacu, absolventă a doctoratului. 3. Unde a fost implementată: Catedra de pneumoftiziologie, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 4. Anul implementării: 2017 5. Rezultatele implementării: Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul și conduita gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, pentru instruirea rezidenților la Disciplina Pneumoftiziologie. 6. Implementarea este recomandată de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specialitatea Pneumologie și a medicilor la perfecționare de educație continuă din cadrul Catedrei de pneumoftiziologie. Șef de studii, Catedra pneumoftiziologie Conf. univ., dr. șt. med.  Stela Kulcițcaia Șef Departament didactic și Management academic  Silvia Stratulat		



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

APROB



Prorector pentru activitate didactică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. șt. med.
Olga Cernetchi
23 decembrie 2020

ACT DE IMPLEMENTARE
(în procesul didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specializarea Obstetrică și ginecologie și a medicilor la educație medicală continuă din cadrul Disciplinei de obstetrică și ginecologie a rezultatelor tezei de doctor în științe medicale „Aspectele clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii”.
2. **De cine a fost propusă:** Zoreana Cazacu, absolvent al doctoratului.
3. **Unde a fost implementată:** Disciplina de obstetrică și ginecologie, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2017
5. **Rezultatele implementării:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul și conduita gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, pentru instruirea rezidenților la specializarea Obstetrică și ginecologie.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specializarea Obstetrică și ginecologie și a medicilor la educație medicală continuă din cadrul Disciplinei de obstetrică și ginecologie.

Șef de studii, Disciplina de obstetrică și ginecologie
Conf. univ., dr. șt. med.

Zinaida Sârbu

Șef Departament didactic și Management academic

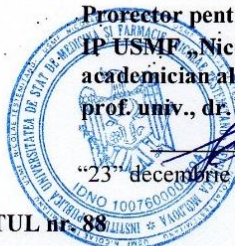
Silvia Stratulat



IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM,
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.



Stanislav GROPPA

„23” decembrie 2020

ACTUL nr. 88

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ALGORITMUL PROFILAXIEI PRIMARE A TUBERCULOZEI LA NOU-NĂSCUȚII MAMELOR CU TUBERCULOZĂ ACTIVĂ
2. **Autori:** CAZACU Zoreana, absolventa doctoratului, CERNEȚCHI Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ., IAVORSCHI Constantin, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5814 din 23 decembrie 2020.
4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de Ftiziopneumologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția Consultativă și secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”; Disciplina Obstetrică și Ginecologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția Obstetricală nr.1, secția Obstetricală nr.2 și secția Patologia nou-născuți; a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”; secția Obstetricală nr.2 a IMSP Centrul Mamei și Copilului, perioada 2013-2020.
5. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în elaborarea algoritmului de profilaxie primară a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă ce oferă pașii necesari pentru o vaccinare corectă, ce va reduce semnificativ impactul negativ al tuberculozei asupra rezultatelor neonatale.
6. **Rezultatele:** Algoritmul de profilaxie primară a tuberculozei la nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă, propus de autori și utilizat în practică pe eșantionul investigat, abordează un subiect de actualitate în domeniul ftiziopneumologiei, neonatologiei și obstetricii și ginecologiei, prin elucidarea pașilor necesari în vaccinarea corectă, ce va reduce semnificativ impactul negativ al tuberculozei asupra rezultatelor neonatale la această categorie de pacienți. Propunerea este adresată medicilor ftiziopneumologi, neonatologi și obstetricieni-ginecologi, care curează nou-născuții mamelor cu tuberculoză activă, în special formele respiratorii și statut bacilifer pozitiv, și este utilizată în practica Catedrei de Ftiziopneumologie cu baza clinică la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, secția Consultativă și secția Ftiziopneumologie; Disciplinei Obstetrică și Ginecologie cu baza clinică la IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, secția Obstetricală nr.1, secția Obstetricală nr.2 și secția Patologia nou-născuți, IMSP Centrul Mamei și Copilului, secția Obstetricală nr.2.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
master în managementul sănătății

Sofia ALEXANDRU

Director IMSP Centrul Mamei și Copilului
dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Director IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”
master în managementul sănătății

Iurie CRASIUC

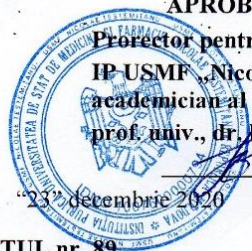
Șef Departament Cercetare,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI



IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

APROB



Prorector pentru activitate de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al ASM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

23 decembrie 2020

ACTUL nr. 89

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ALGORITMUL DE CONDUITĂ A GRAVIDELOR CU TUBERCULOZĂ ACTIVĂ
2. **Autori:** CAZACU Zoreana, absolventa doctoratului, CERNEȚCHI Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ., IAVORSCHI Constantin, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5815 din 23 decembrie 2020.
4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de Ftiziopneumologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția Consultativă și secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”; Disciplina Obstetrică și Ginecologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția Consultativă și secția Patologia Gravidității și Urgențe Obstetricale a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”; secția Consultativă și secția Terapia Sarcinii a IMSP Centrul Mamei și Copilului, perioada 2013-2020.
5. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în elaborarea algoritmului de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă care oferă o supraveghere perinatală necesară, tratamentul în timp util al tuberculozei și va reduce semnificativ impactul negativ al tuberculozei asupra rezultatelor perinatale.
6. **Rezultatele:** Algoritmul de conduită a gravidelor cu tuberculoză activă, propus de autori și utilizat în practică pe eșantionul investigat, abordează un subiect de actualitate în domeniul ftiziopneumologiei, obstetricii și ginecologiei, prin elucidarea pașilor necesari în supravegherea perinatală a gravidelor cu tuberculoză activă, aceasta contribuind la obținerea rezultatelor perinatale bune la această categorie de pacienți. Propunerea este adresată medicilor ftiziopneumologi și obstetricieni-ginecologi, care curează gestantele cu tuberculoză activă, în special formele respiratorii și este utilizată în practica Catedrei de Ftiziopneumologie cu baza clinică la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, secția Consultativă și secția Ftiziopneumologie; Disciplinei Obstetrică și Ginecologie cu baza clinică la IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, secția Consultativă și secția Patologia Gravidității și Urgențe Obstetricale, IMSP Centrul Mamei și Copilului, secția Consultativă și secția Terapia Sarcinii.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
master în managementul sănătății

Sofia ALEXANDRU

Director IMSP Centrul Mamei și Copilului
dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Director IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”
master în managementul sănătății

Iurie CRASIUC

Șef Departament Cercetare,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI

Eufroza



IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

23 decembrie 2020

ACT nr. 90

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL TUBERCULOZEI LA GRAVIDE
2. **Autori:** CAZACU Zoreana, absolventa doctoratului, CERNETCHI Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ., IAVORSCHI Constantin, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5816 din 23 decembrie 2020.
4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de Ftiziopneumologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția Consultativă și secția Ftiziopneumologie a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”; Disciplina Obstetrică și Ginecologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția Consultativă și secția Patologia Gravidității și Urgențe Obstetricale a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”; secția Consultativă și secția Terapia Sarcinii a IMSP Centrul Mamei și Copilului, perioada 2013-2020.
5. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în elaborarea algoritmul de diagnostic complex al tuberculozei la gravide care oferă un diagnostic precoce și tratamentul în timp util al tuberculozei și va reduce semnificativ impactul negativ al tuberculozei asupra rezultatelor perinatale.
6. **Rezultatele:** Algoritmul de diagnostic al tuberculozei la gravide, propus de autori și utilizat în practică pe eșantionul investigat, abordează un subiect de actualitate în domeniul ftiziopneumologiei, obstetricii și ginecologiei, prin elucidarea metodelor de diagnostic complex al tuberculozei la gravide, aceasta contribuind la obținerea rezultatelor perinatale bune la această categorie de pacienți. Propunerea este adresată medicilor ftiziopneumologi și obstetricieni-ginecologi, care curează gestantele cu suspjecție la tuberculoză activă, în special formele respiratorii și este utilizată în practica Catedrei de Ftiziopneumologie cu baza clinică la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, secția Consultativă și secția Ftiziopneumologie; Disciplinei Obstetrică și Ginecologie cu baza clinică la IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, secția Consultativă și secția Patologia Gravidității și Urgențe Obstetricale, IMSP Centrul Mamei și Copilului, secția Consultativă și secția Terapia Sarcinii.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Director IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
master în managementul sănătății

Sofia ALEXANDRU

Director IMSP Centrul Mamei și Copilului
dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

Director IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”
master în managementul sănătății

Iurie CRASIUC

Șef Departament Cercetare,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Elena RAEVSCHI

Anexa 8. Certificate de inovator





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5815

Pentru inovația cu titlul
**ALGORITMUL DE CONDUIȚĂ A GRAVIDELOR CU
TUBERCULOZĂ ACTIVĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de **23 decembrie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CAZACU Zoreana, CERNEȚCHI Olga,
IAVORSCHI Constantin**



23 decembrie 2020

[Signature]
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5816

Pentru inovația cu titlul
**ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL
TUBERCULOZEI LA GRAVIDE**

Inovația a fost înregistrată pe data de **23 decembrie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CAZACU Zoreana, CERNEȚCHI Olga,
IAVORSCHI Constantin**



Data eliberării **23 decembrie 2020**


(Semnătura autorizată)



Anexa 9. Drepturi de autor

	
REPUBLICA MOLDOVA	
Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală	
CERTIFICAT DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE	
SERIA O Nr. 6912 DIN 02.06.2021	
Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe	
	Director General 
CHIȘINĂU	



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6913

DIN 02.06.2021

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Cazacu Zoreana

20 august 2021

CV-ul AUTORULUI

Informații generale



Nume / Prenume **Zoreana Cazacu**

Adresă Bd. Decebal 6/2 – 21, Chișinău, MD 2038, Republica Moldova
Telefon/Fax Mobil: (+373) 79 46 88 66 Serviciu: (+373 22) 80 95 57
E-mail zoreanacazacu@gmail.com
Naționalitate Republica Moldova
Data nașterii 17 ianuarie 1981
Sex Feminin

Categorie profesională

Categorii Superioară, obstetrică ginecologie, din 17.02.2020

Experiența profesională

Perioada 2010-prezent

Numele și adresa angajatorului IMSP SCM „Gheorghe Paladi”
Str. Melestiu 20, Chișinău, MD 2001, Republica Moldova
Funcția sau postul ocupat Medic obstetrician-ginecolog al Centrului Perinatologic

Perioada 2009-2010

Numele și adresa angajatorului IMSP Spitalul Raional Orhei
Str. Vasile Lupu 127, Orhei, MD 3505, Republica Moldova
Funcția sau postul ocupat Medic obstetrician-ginecolog

Educație și formare

Perioada 2010-2013

Calificarea / diploma obținută Studii de doctorat specialitatea obstetrică-ginecologie, Catedra obstetrică și ginecologie
Numele și tipul instituției de învățământ USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Perioada 2005-2009

Calificarea / diploma obținută Studii de rezidențiat specialitatea obstetrică-ginecologie, Diploma de licență, Seria AL, nr. 003650.
Numele și tipul instituției de învățământ USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Perioada 1999-2005

Calificarea / diploma obținută Studii superioare, Facultatea medicină generală, Diplomă de medic, Seria ASM, nr. 001167.

Numele și tipul instituției de învățământ USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Perioada 1997-1999

Calificarea / diploma obținută Studii medii complete, Diploma de bacalaureat

Numele și tipul instituției de învățământ Liceul Teoretic „B.P.Hasdeu”, or. Drochia

Alte formări / instruiți

- 29.01-16.02.2017 ▪ Curs primar de colposcopie, Chișinău, Republica Moldova.
- 28.11-16.12.2016 ▪ Curs primar de ecografie în obstetrică și ginecologie. Chișinău, Republica Moldova.
- 18.05-05.06.2015 ▪ Ginecologie operatorie. Chișinău, Republica Moldova
- 09.11-09.12.2014 ▪ Endoscopie în ginecologie. Academia Nationala Medicala de Studii Postuniversitare P. Shupyk, Kiev, Ucraina.
- 21.01-25.01.2013 ▪ Ciclu de Perfectionare „Aspecte de diagnostic si tratament al patologiei cardio-toracice si vasculare. Metodologia didactica”. Universitatea de Medicină și Farmacie ”N.Testemitanu“, Chișinău, Republica Moldova.
- Februarie-Aprilie 2013 ▪ Cursul de seminare “Probleme actuale in reproducerea umana”. Asociatia de Medicină Reproductivă din RM, Chișinău, Republica Moldova.
- 22.03-26.05.2011 ▪ Seminarul de instruire „Actualitati in ginecologia reproductiva”. Asociatia sanatatea reproducerii, Chisinau, Republica Moldova.

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă Română

Limbi străine cunoscute Rusă, engleză, ucraineană

Autoevaluare

Nivel European (*)

Rusă
Engleză
Ucraineană

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
B2	C1	B2	C1	B2
C2	C2	B1	B1	B2

(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

Competențe și aptitudini organizatorice

- Punctualitate
- Disciplina
- Planificare
- Coordonare
- Autoperfecționare, capacitatea de evaluare și îmbunătățire

Competențe și aptitudini PC

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, AdobePhotoshop.