

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL  
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
ȘTIINȚE MEDICALE**

*REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ*

CATEGORIA B

Fondată în anul 2005

Apare de 4 ori pe an

4(32)/2011

Materialele Conferinței Internaționale INSPIR Iași-Chișinău,  
14-16 octombrie, 2011

**CHIȘINĂU**

**2011**

**REDACTOR-ŞEF**  
**Gheorghe Țibîrnă**, academician

**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT**  
**Ion Ababii**, academician

**SECRETAR RESPONSABIL**  
**Stanislav Groppa**, membru corespondent

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

**Vasile Anestiadi**, academician  
**Gheorghe Ghidirim**, academician  
**Teodor Furdui**, academician  
**Gheorghe Paladi**, academician  
**Diomid Gherman**, academician  
**Eva Gudumac**, academician  
**Mihai Popovici**, academician  
**Ion Corcimar**, membru corespondent  
**Nicolae Opopol**, membru corespondent  
**Eremia Zota**, membru corespondent  
**Constantin Ețco**, doctor habilitat, profesor  
**Vladimir Hotineanu**, doctor habilitat, profesor  
**Andrei Usatâi**, doctor în medicină, conferențiar  
**Михаил Давыдов**, академик РАМН, профессор, Москва, Россия  
**Мамед Алиев**, академик РАМН, профессор, Москва, Россия  
**Владимир Поляков**, член-корреспондент РАМН, профессор, Москва, Россия  
**Александр Пачес**, профессор, Москва, Россия  
**Евгений Чойзнонов**, член-корреспондент РАМН, профессор, Томск, Россия  
**Игорь Щепотин**, др.мед.наук, профессор, Киев, Украина  
**Robert Piet van Oort**, profesor, doctor, Groningen, Olanda  
**Irinel Popescu**, profesor, doctor, București, România  
**Nicolae Costin**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România  
**Grigore Băciuț**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România  
**Viorel Prisacari**, doctor habilitat, profesor  
**Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor  
**Anatol Cernâi**, doctor habilitat, profesor  
**Aurel Grosu**, doctor habilitat, profesor  
**Constantin Spânu**, doctor habilitat, profesor  
**Ion Țăbârnă**, doctor habilitat, profesor  
**Ion Moldovanu**, doctor habilitat, profesor  
**Nicolae Gladun**, doctor habilitat, profesor  
**Victor Vovc**, doctor habilitat, profesor  
**Victor Cernat**, doctor habilitat, profesor  
**Mihai Ciocan**, doctor habilitat, conferențiar  
**Gheorghe Ciobanu**, doctor habilitat, profesor  
**Victor Ghicavâi**, doctor habilitat, profesor  
**Rodica Tarnaruțcaia**, cercetător științific stagiar

**COPERTĂ:** *Ion Timotin*

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatariilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Institutului de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);  
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;  
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40  
e-mail: sectiamed@asm.md

## SUMAR

### I. ORGANIZARE. EPIDEMIOLOGIE. ETIOPATOGENIE

**V. Soltan, N. Nalivaico, C. Iavorschi, D. Sain, Aliona Serbulenco, V. Crudu, V. Burinschi Victoria Petrica.** Situația epidemiologică și realizarea Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006-2010 în Republica Moldova.

**V.V. Пунга, Э.В. Путова, Т.В. Измайлова.** Факторы, влияющие на эффективность лечения туберкулеза в городах и сельской местности.

**A.C. Ракишева, Г.Т. Хауадамова, Э.А. Берикова, У.А. Кожамкулов, Е.В. Арбузова, Г.А. Мясникова, Я.В. Бесстрашнова.** Проблема рецидивов туберкулеза.

**C.Iavorschi, O.Emelianov, Valentina Bolotnicov, Albina Brumaru, Gh.Damașcan.** Rolul formelor cronice de tuberculoza pulmonară în epidemiologia contemporană.

**D. Sain, V. Crudu, Lidia Râvneac, I. Haidarli, Galina Crivenco, Larisa Jurja, Tâmară Tudos, N. Moraru, V. Țîmbalari, S. Ciobanu, Irina Marușceac, Liuba Nepoliuc, Anna Maximenco.** Aspecte de management al diagnosticului microbiologic și tratamentului tuberculozei multidrogrezistente.

**N. Nalivaico.** Managementul activității staționarilor de ftiziopneumologie în cadrul realizării Programului Național de Control și Profilaxie al Tuberculozei pentru anii 2006-2010 în Republica Moldova.

**P. Процюк.** Эпидемическая ситуация туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией в Украине.

**Valentina Vilc.** Depistarea tuberculozei la copii.

**G.A. Смаилова, Г.Л. Сагинтаева, Ш.Ш. Шаймуратов.** Причины продления интенсивной фазы химиотерапии в режимах химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких.

## SUMMARY

### I. ORGANIZATION. EPIDEMIOLOGY. ETIOPATHOGENY

**V. Soltan, N. Nalivaico, C. Iavorschi, D. Sain, Aliona Serbulenco, V. Crudu, V. Burinschi Victoria Petrica.** The epidemiological situation and the realization of the National Program of control and Prevention of tuberculosis for 2006 -2010 in Republic of Moldova.

**V.V. Punga, E.V. Putova, T.V. Izmailova.** Factors influencing the efficiency of tuberculosis treatment in urban and rural areas.

**A.S. Rachiseva, G.T. Hauadamova, E.A. Bericova, U.A. Cojamculov, E.V. Arbuzova, G.A. Measnicova, Ia. V. Bestrașnaia.** Problem of relapses in tuberculosis.

**C.Iavorschi, O.Emelianov, Valentina Bolotnicov, Albina Brumaru, Gh. Damașcan.** Roul of the patients with chronic forms of pulmonary tuberculosis in actual epidemiology.

**D. Sain, V. Crudu, Lidia Râvneac, I. Haidarli, Galina Crivenco, Larisa Jurja, Tâmară Tudos, N. Moraru, V. Țîmbalari, S. Ciobanu, Irina Marușceac, Liuba Nepoliuc, Anna Maximenco.** Aspects of management of multidrug resistant tuberculosis diagnosis and treatment.

**N. Nalivaico.** The management of activity of the Phthisiopneumology hospitals in the implementation of the National Program of Control and Prevention of Tuberculosis for 2006-2010 in Republic of Moldova.

**R. Protsyuk.** Epidemic situation of tuberculosis associated with HIV-infection in Ukraine.

**Valentina Vilc.** Detection of tuberculosis in children.

**G.A. Smailova, G.L. Sagintaeva, Sh. Sh. Shaimuratov.** The causes of prolongation of the intensive phase in regimens of chemotherapy for newly detected patients with pulmonary tuberculosis.

*V. Popa, Aurelia Ustian, I. Haidarlî, Sofia Alexandru, O. Cazacu.* Letalitatea prin tuberculoză în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie mun. Chişinău.

## II. DEPISTARE. DIAGNOSTIC

*O.B. Демихова, М.А. Якимова, В.В. Пунга.* Возможности диагностики туберкулеза и других болезней легких на догоспитальном этапе.

*C. Iavorschi, Stela Kulciţkaia, Valentina Vilc, Sofia Alexandru, Nadejda Pisarenco, V. Cebotari, Oxana Lăsac.* Particularităţile tuberculozei pulmonare cu procese extinse la adolescenţi.

*Stela Kulciţkaia, Valentina Vilc, Aurelia Ustian, Lara Bivol, Tatiana Bilevici, Aurelia Molodojan, Ala Zamornea.* Particularităţile tuberculozei la adolescenţi.

*V. Botnaru, Elena Botoşanu, Doina Rusu, Ecaterina Jechiu, S. Marga.* Dificultăţi de diagnostic al tuberculomului cerebral (caz clinic).

*Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева, Н.А. Володько.* Особенности иммунного ответа у больных с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких и рецидивами заболевания в процессе этиотропной терапии.

*S. Ghinda, C. Iavorschi, Stela Kulciţkaia, G. Damaşcan, Albina Brumar, Victoria Iaschina, Natalia Rotaru.* Caracteristica răspunsului imun celular la copiii cu complicaţii ale imunizării BCG.

*S. Ghinda, V. Bologa, C. Iavorschi, Elena Privalova, Valentina Chiroşca, G. Damaşcan, A. Moguş.* Caracteristica imunităţii umorale şi microbiocenoza intestinală la bolnavii cu tuberculoză pulmonară.

*Olga Caraiani, V. Zlepca.* Valoarea diagnostică a adenoindezaminazei în serul sanguin la bolnavii cu procese infiltrative pulmonare.

*Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова.* Зависимость результатов диаскинтеста и интенсивности размножения *M. tuberculosis* у больных активным туберкулезом легких.

*К.Б. Владимиров, А.К. Иванов, В.Ю. Журавлев, П.К. Яблонский.* Клинические и морфологические особенности туберкулёзного плеврита у больных ВИЧ-инфекцией.

44 *V. Popa, Aurelia Ustian, I. Haidarlî, Sofia Alexandru, O. Cazacu.* The lethality through tuberculosis in the Municipal Hospital of Phthsiopneumology from Chisinau.

## II. REVEALING. DIAGNOSIS

49 *O.V. Demihova, M.A. Iachimova, V.V. Punga.* Possibilities in diagnosis of tuberculosis and other lung diseases at pre-hospital stage.

52 *C. Iavorschi, Stela Kulciţkaia, Valentina Vilc, Sofia Alexandru, Nadejda Pisarenco, V. Cebotari, Oxana Lăsac.* Particularities of pulmonary tuberculosis with extensive processes in adolescents.

57 *Stela Kulciţkaia, Valentina Vilc, Aurelia Ustian, Lara Bivol, Tatiana Bilevici, Aurelia Molodojan, Ala Zamornea.* Features of tuberculosis in adolescents.

62 *V. Botnaru, Elena Botoşanu, Doina Rusu, Ecaterina Jechiu, S. Marga.* Intracranial tuberculoma: diagnostic problems.

66 *L.A. Shovkun, N.E. Romanţeva, N.A. Volodico.* Characteristics of the immune response among the patients with newly diagnosed disseminated tuberculosis and relapse in the process of etiotropic therapy.

69 *S. Ghinda, C. Iavorschi, Stela Kulciţkaia, G. Damaşcan, Albina Brumar, Victoria Iaschina, Natalia Rotaru.* Characteristics of cellular immune responses in children complications after vaccination with BCG.

71 *S. Ghinda, V. Bologa, C. Iavorschi, Elena Privalova, Valentina Chiroşca, G. Damaşcan, A. Moguş.* Characteristics of humoral immunity and intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis.

73 *Olga Caraiani, V. Zlepca.* Adenosine deaminase diagnostic value in blood serum of patients with infiltrate pulmonary processes.

74 *T.Yu. Salina, T.I. Morozova.* Dependence of the results diaskintesta and the intensity of reproduction *M. tuberculosis* in patients with active pulmonary tuberculosis.

75 *K.B. Vladimirov, A.C. Ivanov, V.Iu. Zhuravlev, P. K. Yablonsky.* Clinical and morphologic features of tuberculous pleurisy in HIV-infected patients.

- L.V. Petrova, V.A. Puzanov.** Множественная лекарственная устойчивость *M.tuberculosis* у олигобациллярных больных туберкулезом. 76 **L.V. Petrova, V.A. Puzanov.** Multidrug resistance of *M.tuberculosis* in oligobacillary tb patients.
- Elena Tudor, I. Haidarlî, Gh. Groza, S. Ciobanu, M. Tolmaciov, V. Cunițchi, Aliona David.** Particularități morfologice ale tuberculozei pulmonare. 77 **Elena Tudor, I. Haidarlî, Gh. Groza, S. Ciobanu, M. Tolmaciov, V. Cunițchi, Aliona David.** Morphological particularities of pulmonary tuberculosis.
- M.I. Чушкин.** Как можно использовать анкету госпиталя Святого Георга (SGRQ) у пациентов, излеченных от туберкулеза легких. 78 **M.I. Chushkin.** How we can use St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) in patients with treated pulmonary tuberculosis.
- O.O. Тарасюк, А.В.Вербинец, Ю.Ф. Мироненко, В.М. Завьялкин, Н.М. Мочевинская, Р.Б. Павлий, О.М. Слесарчук.** Психологические особенности больных впервые заболевших туберкулезом легких. 79 **O.O. Tarasyuk, A.V. Verbinets, Y.F. Myronenko, V.M. Zavyalin, N.M. Mochevynska, R.B. Pavliy, O.M. Slesarchuk.** Psychological characteristics of patients with primary detected pulmonary tuberculosis.
- Svetlana Diacova, I. Ababii.** Evoluția otitelor medii la copii cu patologie bronhopulmonară. 81 **Svetlana Diacova, I. Ababii.** Evolution of otitis media in children with the bronchial-pulmonary pathology.
- A. Corlăteanu, V. Botnaru.** Evaluarea statutului funcțional a pacienților cu BPCO. 83 **A. Corlăteanu, V. Botnaru.** Evaluation of functional status of BPCO patients.
- N. Nalivaico, Valentina Scaletchi, Oxana Priscu.** Evaluarea radiologică și funcțională a emfizemului pulmonar la pacienții cu bronhopneumopatia cronică obstructivă. 87 **N. Nalivaico, Valentina Scaletchi, Oxana Priscu.** Radiological and functional evaluation of the pulmonary emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Valentina Scaletchi, S. Pisarenco, Diana Condrățchi.** Funcția ventilației pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă evoluție ușoară. 93 **Valentina Scaletchi, S. Pisarenco, Diana Condrățchi.** The function of the pulmonary ventilation in patients with mild severity of COPD.
- V. Botnaru, S. Popa, I. Balica, Oxana Munteanu, I. Haidarlî, Nadejda Ganea, S. Rusu, E. Sencu, Loreta Zlepca.** Granulomatoza Wegener – evoluție rapidă de la noduli pulmonari la cavități. 94 **V. Botnaru, S. Popa, I. Balica, Oxana Munteanu, I. Haidarlî, Nadejda Ganea, S. Rusu, E. Sencu, Loreta Zlepca.** Wegener granulomatosis – rapidly progressive changes of pulmonary nodules to cavities.
- V. Botnaru, Doina Rusu, Loreta Zlepca, I. Haidarlî, V. Bologa, Oxana Munteanu.** Particularități evolutive ale pneumoniei la persoanele imunocompromise (caz clinic). 99 **V. Botnaru, Doina Rusu, Loreta Zlepca, I. Haidarlî, V. Bologa, Oxana Munteanu.** Pneumonia in immunocompromised patients.
- V. Botnaru, D. Chesov, Doina Rusu.** Pneumoniile asociate gripei 2009 A H1N1 - provocări, experiență, rezultate. 103 **V. Botnaru, D. Chesov, Doina Rusu.** A H1N1 2009 influenza associated pneumonia – challenges, experience, results.
- Ana Moscovciuc, C. Martîniuc, Iu. Simionică, Tatiana Colun, Neonila Munteanu.** Capacitatea de muncă fizică la pacienții cu astm bronșic persistent moderat. 108 **Ana Moscovciuc, C. Martîniuc, Iu. Simionică, Tatiana Colun, Neonila Munteanu.** The physical work capacity evaluation in patients with persistent moderate bronchial asthma.

- S. Pisarenco, Diana Condrațchi.** Particularitățile calitative a dispneei la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă și astm bronșic. **111** **S. Pisarenco, Diana Condrațchi.** Qualitative particularities of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma.
- Aliona David.** Evaluarea calității vieții la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. **115** **Aliona David.** Evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Liliana Domete, Aliona David.** Particularitățile Gripei AH1N1 complicată cu pneumonie. **119** **Liliana Domete, Aliona David.** The particularities of influenza AH1N1 complicated by pneumonia.
- Daniela Diculencu, Adina Catinca Gradinaru.** Infecțiile tractului respirator inferior determinate de bacterii rezistente. **120** **Daniela Diculencu, Adina Catinca Gradinaru.** Lower respiratory tract infections caused by resistant bacteria.
- Н.Н. Недлинская, А.А. Мухин, Р.Е. Сухин, В.Я. Клягин.** Роль бактериальных возбудителей в возникновении негоспитальной пневмонии у взрослых. **121** **N.M. Nedlinska, O.O. Mukhin, R.E. Sukhin, V.Ya. Kliagin.** The role of bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in adults.
- Р.Е. Сухин, Н.Н. Недлинская, А.А. Мухин, О.В. Обертинская, В.Я. Клягин, К.А. Гончаров.** Роль вирусных возбудителей в возникновении негоспитальной пневмонии у взрослых. **122** **R.E. Sukhin, N.M. Nedlinska, O.O. Mukhin, O.V. Obertynska, V.Ya. Kliagin, K.A. Goncharov.** Role of viral pathogens in community-acquired pneumonia in adults.
- Olga Știrba.** Influența polizaharidelor sulfatate asupra indicilor sanguini în condiții fiziologice la șobolani. **123** **Olga Știrba.** Influence of sulphatated polysaccharides on the blood parameters of rats in physiological conditions.
- T. Cotelea, L. Morușciag, G. Nițulescu, I. Chirița, V. Crudu, N. Moraru, Ecaterina Stratan, Nadejda Turcan, Elena Romancenco.** Studiarea activității antituberculoase a unor compuși noi sintetizați a tioureidelor acidului 2-(2'-feniletil)-benzoic. **127** **T. Cotelea, L. Morușciag, G. Nițulescu, I. Chirița, V. Crudu, N. Moraru, Ecaterina Stratan, Nadejda Turcan, Elena Romancenco.** The studying of antituberculosis activity of new synthesized compounds of tioureide acid 2-(2-phenyletil)-benzoic.
- П.Б. Антоненко, В.И. Кресюн, В.В. Годован, Е.А. Антоненко.** Полиморфизм гена цитохрома-450 2C19 в юго-западном регионе Украины. **130** **P.B. Antonenko, V.I. Kresyun, V.V. Godovan, E.A. Antonenko.** Polymorphism of cytochrome-450 2C19 gene in south west region of Ukraine.
- А.В. Панасюк, А.В. Радыш.** Антимикобактериальная активность гемифлоксацина и его аналогов *in vitro*. **132** **A.V. Panasyuk, A.V. Radish.** Antimycobacterial activity of gemifloxacin and its generics *in vitro*.

### III. PROFILAXIE. TRATAMENT

- А.К. Асмолов, В.Д. Смоквин, Я.В. Беседа.** Патогенетические аспекты профилактики развития мультирезистентного туберкулеза. **133** **A.K. Asmolov, V.D. Smokvin, J.V. Beseda.** Pathogenetic aspects of preventive maintenance of development of the multiresistant tuberculosis.
- В.Ю. Мишин, А.С. Кононец, А.В. Мишина.** Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью к основным и резервным препаратам. **134** **V.Yu. Mishin, A.S. Kononets, A.V. Mishina.** Treatment of destructive pulmonary tuberculosis producing mycobacteria resistant to both main and reserve preparations.

### III. PROPHYLAXIS. TREATMENT

- В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Д.Б. Гиллер, А.В.Мишина.** Эффективность искусственного пневмоторакса в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с различным характером лекарственной чувствительности микобактерий. 137 *V.Yu. Mishin, V.I. Chukanov, D.B. Ghiller, A.V. Mishina.* Artificial pneumothorax as part of complex treatment of desructive pulmonary tuberculosis in patients with different types of mycobacterial drug resistance.
- К.Д. Еримбетов, А.Ш. Зетов, В.И. Фирсов, А.Д. Малбасканов, Б.У. Бектурсинов.** Опыт применения силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокацией в хирургии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью. 140 *C.D. Erimbetov, A.Ş. Zetov, V.I. Firsov, A.D. Malbascanov, B.U. Bectursinov.* The experience of silicone implant implementation associated with valve bronchoblocation in the surgery of pulmonary XDR tuberculosis.
- Elena Tudor, I. Haidarlî, Gh. Groza, S.Ciobanu, V. Cuniţchi, M. Tolmaciov. P.Cibotaru, Z. Luchian.** Tuberculoza și aspergilomul pulmonar – caz clinic. 143 *Elena Tudor, I. Haidarlî, Gh. Groza, S.Ciobanu, V. Cuniţchi, M. Tolmaciov, P. Cibotaru, Z. Luchian.* Tuberculosis and pulmonary aspergilloma – clinical case.
- А.В. Мишина, Н.Д. Ющук, В.Ю. Мишин.** Сравнительная эффективность различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. 148 *A.V. Mishina, N.D. Yushchuk, V.Yu. Mishin.* Comparative study of different chemotherapy schemes for treatment of primary tuberculosis in HIV-positive patients.
- О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, И.В. Загорская.** Результаты лечения ВИЧ- инфицированных пациентов с туберкулезом центральной нервной системы при применении различных режимов химиотерапии. 151 *O.N. Noviţcaia, T.P. Filippova, I.V. Zagorscaia.* Results of the treatment HIV- infected patient with tuberculosis of the central nervous system when using different mode to chemotherapies.
- Aurelia Ustian, Al. Zbanţ, Rodica Boblic, A. Ivanoglo, Carmina Paladi, Galina Demişcan, V. Stoian.** Particularităţile clinice și eficacitatea tratamentului tuberculozei pulmonare la bolnavii HIV-infectaţi. 154 *Aurelia Ustian, Al. Zbanţ, Rodica Boblic, A. Ivanoglo, Carmina Paladi, Galina Demişcan, V. Stoian.* Progressive Pulmonary Tuberculosis in HIV-infected patients.
- T. Popescu, V. Vovc, A. Bobeico, Iu. Nica, L. Pogorelschi, E. Maximov, V. Cebotari, C. Iavorschi.** Posibilităţi de utilizare a iradierii fotonice de bandă largă în tratamentul tuberculozei. 158 *T. Popescu, V. Vovc, A. Bobeico, Iu. Nica, L. Pogorelschi, E. Maximov, V. Cebotari, C. Iavorschi.* The possibilities of using the broadband photon irradiation for Tuberculosis treatment.
- V.Djugostran, V.Antipa, Olga Calenda.** Eficienţa asocierii metodelor limfologice la schemele DOTS de tratament a bolnavilor de tuberculoză pulmonară. 160 *V.Djugostran, V.Antipa, Olga Calenda.* Association efficiency of lymphological methods to DOTS treatment schemes in patients with pulmonary tuberculosis.
- V. Djugostran, V. Antipa, Adriana Niguleanu, Olga Calenda.** Optimizarea tratamentului antituberculos tradiţional cu metode limfologice a pacienţilor cu pleurezie tuberculoasă. 164 *V. Djugostran, V. Antipa, Adriana Niguleanu, Olga Calenda.* Optimization of traditional anti-tb treatment in patients with tuberculosis pleurisy using the lymphological methods.
- С.А. Полякова, Н.А. Герасимова.** Иммунокорректирующее воздействие региональной лимфотропной терапии с дальнейшим ультразвуковым озвучиванием подмышечной области на деструктивный туберкулез легких. 165 *S.A. Polyakova, N.A. Gerasimova.* Immuno-corrective influence of regional lymphotropic therapy with further ultrasound therapy of underarm area on a destructive form of pulmonary tuberculosis.

- О.Б. Пикас, В.И. Петренко.** Эффективность применения препарата имунофан в комплексном лечении “ликвидаторов” последствий аварии на ЧАЭС, больных туберкулезом легких. 167
- O.B. Pikas, V.I. Petrenko.** Efficiency of administration of immunofan in combined treatment of liquidators of consequences of disaster at Chernobyl Nuclear Power Station with pulmonary tuberculosis.
- Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова.** Причины неблагоприятных результатов комплексной терапии больных с впервые установленным туберкулезом легких. 168
- L. Parolina, T. Morozova.** Causes of unsuccessful complex chemotherapy of patients with first-time diagnosed lung tuberculosis.
- Elvira Velixar, Victoria Iaschina.** Leucograma pacienţilor cu tuberculoză oculară trataţi tradiţional per os şi limfotrop 169
- Elvira Velixar, Victoria Iaschina.** Leucograma of patients with ocular tuberculosis who received tuberculosis treatment per os and lymphotropical.
- I. Balica.** Немонепнеумотораце спонтан. 170
- I. Balica.** Spontaneous haemopneumothorax
- I. Balica.** Абcese метастатиче але creierului în distrucţiunile pulmonare acute. 173
- I. Balica.** Brain metastatic abscesses in acute lung destructions.
- Chikh Ahmad Mahmoud, Iv. Butorov, S. Butorov, Gh. Necula.** Lisinopril – medicament eficient în tratamentul dereglărilor hemodinamice la pacienţii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. 176
- Chikh Ahmad Mahmoud, Iv. Butorov, S. Butorov, Gh. Necula.** Lisinopril – an efficient remedy in the treatment of hemodynamic changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Elena Tofan, Valentina Butorov, Chikh Ahmad Mahmoud.** Preductal MR în asociere cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei hartil: posibilitate de tratament a hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. 181
- Elena Tofan, Valentina Butorov, Chikh Ahmad Mahmoud.** Association of Preductal MR and the angiotensin converting enzyme inhibitor hartil: a new approach in the treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- S. Butorov, I. Butorov, V. Gonciar.** Еficienţa fenspiridului în tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive de diferite stadii. 185
- S. Butorov, I. Butorov, V. Gonciar.** Efficiency of Fenspirid in the treatment of chronic obstructive lung disease
- I. Butorov, N. Bodrug, V. Calancea, I. Cosciug, E. Cobîleanski, D. Barba, N. Antonova, S. Nichita.** Оптимизация лечения комплекс al pacienţilor cu bronhopneumopatie cronică obstructivă asociată cu cardiopatie ischemică. 190
- I. Butorov, N. Bodrug, V. Calancea, I. Cosciug, E. Cobîleanski, D. Barba, N. Antonova, S. Nichita.** Optimization of the complex treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with ischemic cardiopathy.
- C. Mohor, N. Bodrug, V. Calancea.** Scad corticosteroizii inhalatori creşterea copiilor astmatici? 195
- C. Mohor, N. Bodrug, V. Calancea.** Do corticosteroids decrease growth in children with bronchial asthma?
- А.К. Асмолов, Т.А. Рыбак, Е.А. Бабурина, Н.А. Герасимова.** Применение липофлавона в комплексном лечении хронических обструктивных заболеваний легких. 199
- A. K. Asmolov, T. A. Ribak, E. A. Baburina, N.A. Gerasimova.** Usage of Lipoflavon in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases.
- А.К. Асмолов, В.Д. Смоквин, Я.В. Беседа.** Патогенетические аспекты профилактики развития мультрезистентного туберкулеза. 200
- A.K. Asmolov, V. D. Smokvin, J.V. Beseda.** Pathogenetic aspects of preventive maintenance of development of the multiresistant tuberculosis
- Е. Шпота.** Влияние гормонов тиреоидной линии на активность репаративных процессов в бронхиальном эпителии у больных хозл. 201
- E. Shpota.** The influence thyroid hormones on processes reparative activity in bronchial epithelium in patients with chronic obstructive lung disease.



- A.A. Mukhin, N.H. Nedlinska, R.E. Sukhin, L.V. Chechel, V.Ya. Kliagin, V.A. Yachnyk.** Применение различных схем антибиотикотерапии для лечения больных негоспитальной пневмонией. 203 **O.O. Mukhin, N.M. Nedlinska, R.E. Sukhin, L.V. Chechel, V.Ya. Kliagin, V.A. Yachnyk.** Application of various schemes of antibiotic for treating patients with community-acquired pneumonia.
- C.H. Демидик, E.B. Чалая.** Влияние циклоферона на концентрацию цитокинов в крови у пациентов с туберкулезом легких. 204 **S. Demidik, E. Chalaya.** Influence cycloferon on concentration of cytokines in patients with pulmonary tuberculosis.

## IV. MATERIAL DIDACTIC

## IV. DIDACTIC MATERIAL

- N. Nalivaico.** Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologice contemporane. 206 **N. Nalivaico.** The International concept in the management of tuberculosis in contemporary epidemiological conditions.
- N. Bacinschi, V. Ghicavii.** Hepatoprotectoarele și hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase. 211 **N. Bacinschi, V. Ghicavii.** Hepatoprotectors and hepatotoxicity of antituberculosis drugs.
- Veronica Calancea, C. Iavorschi.** Particularități psihonevrotice ale pacienților cu tuberculoză. 218 **Veronica Calancea, C. Iavorschi.** Psycho-neurotic features of patients with tuberculosis.
- I. Țibîrnă, Gh. Bezu.** Tromboembolismul pulmonar: actualități în diagnosticul clinico-paraclinic. 222 **I. Țibîrnă, Gh. Bezu.** Pulmonary embolism: news in clinical and paraclinical diagnosis.
- Corina Rotaru-Lungu, S. Ghinda, Larisa Procopișin.** Toxocaroză – problemă actuală de sănătate. 227 **Corina Rotaru-Lungu, S. Ghinda, Larisa Procopișin.** Toxocariasis – actual health problem.

## I. ORGANIZARE. EPIDEMIOLOGIE. ETIOPATOGENIE

### SITUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ ȘI REALIZAREA PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL ȘI PROFILAXIE A TUBERCULOZEI PENTRU ANII 2006-2010 ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*V. Soltan, N. Nalivaico,  
C. Iavorschi,  
D. Sain, Aliona Serbulenco,  
V. Crudu, V. Burinschi,  
Victoria Petrica*

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Fortificarea politicii naționale în domeniul controlului tuberculozei și optimizarea capacităților manageriale ale serviciului de ftiziopneumologie în realizarea Programului și asigurarea finanțării prioritare a activităților.

**Obiective.** Evaluarea realizării Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006-2010 în Republica Moldova și sarcinile serviciului de ftiziopneumologie.

**Materiale și metode.** Au fost analizate materialele activității secției de monitorizare, evaluare și integrare a serviciilor de asistență medicală și Strategia DOTS și DOTS Plus în cadrul PNCPT, dărilor de seamă secției de M&E Programe Naționale de Sănătate, Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB) în cadrul Centrului de Management în Sănătate [1, 2, 3, 4, 5, 6].

**Rezultate.** Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006-2010 (PNCPT) a fost elaborat în baza analizei situației epidemice, a realizării Programului Național aprobat de către Guvern în anul 2001 și a recomandărilor organismelor internaționale specializate în domeniu.

Obiectivele și strategiile specificate în Program au avut scopul atingerii obiectivelor prevăzute în Compartimentul Sănătate, Scopul 6 al Planului Națiunilor Unite, Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului, la care a subscris Republica Moldova și se înscrie în contextul activităților de realizare a Strategiei de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei pentru anii 2004 - 2006.

Elaborarea programului a fost susținută tehnic și financiar de către Programul TB/SIDA, finanțat de către Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei, Banca Mondială în Republica Moldova și Fundația “Caritaș Luxemburg”.

Pentru obținerea obiectivelor preconizate au fost realizate strategiile prioritare identificate și incluse în Program menite să orienteze activitatea națională multisectorială privind controlul tuberculozei pentru perioada 2006-2010. Programul a prevăzut implicarea și interacțiunea ministerelor, ONG-urilor și a organismelor internaționale ca parteneri în realizarea activităților preconizate.

Din anul 2006, numărul de cazuri noi și recidive a tuberculozei a intrat în faza de stabilizare și a început să descrească ne semnificativ de la 5471 în anul 2006 până la 4626 în anul 2010. În rezultat, incidența globală a tuberculozei a demonstrat o tendință de descreștere de la 133,9 de cazuri înregistrate la 100.000 locuitori în anul 2005, la 113,2 cazuri în anul 2010.

Scăderea incidenței bolii a fost posibilă prin implementarea strategiilor DOTS și DOTS Plus, fortificarea unei rețele de laboratoare, modificarea sistemului de supraveghere, integrarea serviciului de ftiziopneumologie cu asistența medicală primară, sporirea nivelului de informare a medicilor și publicului general.

Cu toate acestea, în R. Moldova incidența globală a tuberculozei este de aproape trei ori mai mare decât media înregistrată pentru țările din regiunea europeană. Astfel, o serie de factori cum ar fi: incidența înaltă a tuberculozei în mai multe țări ale regiunii, răspândirea tuberculozei rezistente la mai multe preparate medicamentoase, apariția formelor de tuberculoză cu rezistență extinsă la medicamente, tuberculoza la persoanele HIV infectate și în populațiile din penitenciare, precum și mobilitatea populației, arată că tuberculoza este una din cele mai serioase probleme de sănătate publică pentru Republica Moldova.

Supravegherea epidemiologică a tuberculozei, evaluarea situației și elaborarea măsurilor de răspuns adecvate, monitorizarea și evaluarea performanțelor a fost realizată în conformitate cu PNCPT.

Situația epidemiologică a tuberculozei în ultimii ani cu toate că are tendința de stabilizare neesențială a indicatorilor de bază, rămâne complicată și necesită

intervenții majore, cu optimizarea activităților în controlul și profilaxia tuberculozei.

Incidența globală a tuberculozei în anul 2010, inclusiv Transnistria, a alcătuit 113,2 la 100.000 populație sau 4626 cazuri (2009 – 4744 sau 116,0), cu 2,5% mai puțin decât în anul 2009, cu o tendință spre stabilizare a situației epidemiologice a tuberculozei în republică. Incidența cazurilor noi de tuberculoză s-a micșorat cu 1,4%, au fost înregistrate - 3745 cazuri noi în anul 2010 (2009 - 3804) cu o incidență de 91,6 la 100.000 populație (2009 – 93,0). Este în scădere incidența tuberculozei la copii cu 15,3%. În anul 2010 au fost înregistrate 200 cazuri de îmbolnăvire la copii față de 236 în anul 2009, cu incidența respectiv 23,4 și 26,9 la 100 000 populație. În anul 2010 au fost înregistrate 881 recidive (2009 - 940 recidive) cu o incidență de 21,6 la 100.000 populație (2009 - 23,0), cu 6,3% mai puțin decât în anul 2009. Prevalența (contingente) tuberculozei s-a micșorat cu 1,3%, de la 6430 în anul 2009 până la 6345 în anul 2010, respectiv de la 157,2 la 154,4 100.000 populație.

Rata de succes în tratamentul cazurilor noi cu tuberculoză pulmonară microscopic pozitive în anul 2009, care au început tratamentul în conformitate cu recomandările OMS, integral în Republica Moldova a fost de 57,3 % și a avut o tendință de scădere cu 0,5% față de a. 2008 (57,8%). Rata de abandon în anul 2009 a alcătuit 13,4% (176), față de anul 2008 (175 sau 11,5%) a crescut cu 1,9%.

Mortalitatea prin tuberculoză în anul 2010 a alcătuit 17,8 la 100.000 populație (727) și a scăzut cu 1,2% față de anul 2009 (736 sau 18,0 la 100.000 populație). S-au înregistrat 101 cazuri de tuberculoză evolutivă depistate postmortem. În anul 2010 este o tendință de „stopare” a creșterii indicatorilor.

*Indicatori pozitivi:* Incidența globală a scăzut cu 2,5%; Incidența cazurilor noi de tuberculoză - cu 1,4%; Incidența caz nou de tuberculoză a aparatului respirator cu BAAR pozitiv după microscopie sau cultura - cu 3,9%; Incidența caz nou forme distructive a aparatului respirator – cu 9,0%. Incidența tuberculozei la copii - cu 15,3%; Recidivele - cu 6,3%; Incidența formelor tuberculozei extrarspiratorii - cu 4,3%; Mortalitatea prin tuberculoză - cu 1,2%.

*Indicatori nefavorabili:* continuă să se mențină mică ponderea ratei de succes a tratamentului – 57,3%, iar rata abandonului tratamentului a crescut cu 1,9%. Se menține înaltă ponderea formelor distructive localizare pulmonară din numărul cazurilor noi – 36,0% - ce demonstrează o depistare tardivă a tuberculozei.

Pe parcursul realizării PNCPT pentru anii 2006-2010 s-au întreprins acțiuni concrete:

1. A sporit gradul de depistare a bolnavilor de tuberculoză.

2. Strategia DOTS s-a extins pe întreg teritoriul republicii, inclusiv raioanele de est și sistemul penitenciar.

3. Asigurarea cu medicamente antituberculoase este de 100% pentru formele clasice ale bolii (din sursele centralizate și ale donatorilor).

4. S-a mărit numărul bolnavilor cu tuberculoză MDR, care au acces la tratament cu preparate de linia II.

5. Au fost dotate până în prezent cu echipament de diagnostic bacterioscopic 59 de centre raionale de microscopie, 3 laboratoare Regionale de Referință (Bălți, Vorniceni, Bender) și 1 laborator Național de Referință și Control al Calității - Chișinău.

6. S-a reușit atragerea unui volum impunător de surse externe întru susținerea realizării Programelor Naționale de Control și Profilaxie a Tuberculozei.

Ministerul Sănătății evaluează trimestrial mersul realizării Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei și situația epidemiologică a tuberculozei în republică. Concomitent, realizarea PNCPT în RM a fost permanent evaluată de experții OMS.

Secția de Monitorizare, evaluare și integrare a serviciilor de asistență medicală și Strategia DOTS și DOTS Plus în cadrul PNCPT a efectuat vizite de monitorizare și evaluare a realizării programelor teritoriale, managementului medicamentelor antituberculoase în cadrul Programului DOTS și DOTS Plus, care a remarcat că: rămâne nesatisfăcătoare participarea serviciului de asistență medicală primară la selectarea simptomatice și depistarea tuberculozei, ce se confirmă prin depistarea lor tardivă. Astfel, în anul 2008 depistarea microscopică printre cazurile noi a constituit 41,7%; depistarea cazurilor noi de către medicii de familie printre simptomatici constituie 52,2%, corespunzător în anul 2009 - 35,1%; și - 44,4%, iar în 2010 - 39,5%; și - 51,7%. În anul 2009 ponderea examinărilor persoanelor din grupele de risc a alcătuit - 59,2%, iar în a. 2010 - 50,1%, supravegherea tratamentului ambulatoriu constituie 66,7%; spitalizarea bolnavilor din cei luați la evidență constituie 71,5%; suport social din sursele bugetului local au primit în medie 34% din bolnavii cu tuberculoză luați la evidență.

Factorii esențiali care mențin gravă situația epidemiologică au fost și rămân: criza socio-economică,

migrația masivă a populației, șomajul, stresul social cronic, prezența unui rezervuar masiv de infecție în populația adultă, alimentarea insuficientă a majorității bolnavilor de tuberculoză la etapa de ambulator a tratamentului impun soluționarea problemei de susținere socială a bolnavilor de TB și familiilor acestora.

În prezent situația epidemiologică privind tuberculoza se caracterizează prin:

- unul din cele mai înalte nivele de îmbolnăvire prin tuberculoză în spațiul european;
- se menține nivelul înalt al mortalității prin tuberculoză;
- creșterea ponderii cazurilor de co-infecție TB/HIV;
- rata joasă a eficacității tratamentului antituberculos și rata înaltă de abandon a tratamentului;
- nivel înalt al tuberculozei multidrogrezistentă;
- migrarea masivă, circa 17% din cazurile noi s-au aflat peste hotarele țării pentru mai mult de 3 luni în ultimul an, acest procent se menține în ultimii 3 ani;
- incidența formelor distructive a tuberculozei aparatului respirator a diminuat neesențial în ultimii ani;

Implementarea controlului extern al calității a examenelor microscopice în centrele de microscopie a contribuit la majorarea ratei de confirmare a TB pulmonare prin microscopie. Astfel, rata cazurilor de tuberculoză pulmonară cu microscopia sputei pozitive a crescut de la 43,5% în 2002 (la debutul implementării strategiei DOTS), până la 55,2% în 2008). Rata cazurilor de TB cu microscopie pozitivă este diferită și variază de la 34,5 până la 68,3 în 2007 și este mai joasă în anul 2009: de la 33,8 până la 60,7.

S-a majorat considerabil numărul investigațiilor microscopice pentru depistarea cazurilor noi de TB: în 2003 - 43,963 investigații, iar după reorganizarea serviciului s-a triplat și în 2005 au fost examinate total pe republică - 139,828 spute. În anul 2009 numărul de microscopii s-a majorat considerabil - 202,593 datorită trimerii pacienților simptomatici la examen microscopic al sputei direct de către medicul de familie, fără consultația ftiziopneumologului.

Toate laboratoarele de Referință din țară au fost dotate cu aparatură și suplimente pentru diagnosticul și testarea rapidă a sensibilității *M. tuberculosis* către preparatele antituberculoase. Din Bugetul Fondului Global a fost procurat echipamentul BACTEC MGIT 960 și reagenți pentru testări. Laboratorul Național de Referință (LNR) a implementat metoda de izolare și testare rapidă a sensibilității *M. tuberculosis* din anul

2007. În perioada 2007-2009 au fost efectuate 8600 investigații prin metoda BACTEC. Metoda a demonstrat o sensibilitate sporită față de metoda clasică cu 16%.

În scopul perfecționării sistemului de raportare trimestrială a cazurilor de tuberculoză clasică în republică a fost elaborat Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare (SIME TB) a Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei.

După implementarea SIME TB în a. 2007 au fost instruiți și reinstruiți majoritatea specialiștilor din republică care activează nemijlocit în controlul TB: depistarea, diagnosticul de laborator, tratament și monitorizare. În această perioadă au fost instruiți și reinstruiți 249 medici, laboranți, asistente medicale.

În cadrul implementării proiectului „Fortificarea controlului tuberculozei în R. Moldova”, finanțat de Fondul Global, implementat de Centrul PAS în perioada a. 2007-2009 au fost organizate training-uri în controlul tuberculozei în cadrul strategiei DOTS, în cadrul cărora au fost instruiți 1456 lucrători din AMP și 283 personal care activează în serviciul ftiziopneumologic (ftiziopneumologi, personal de laborator). În managementul pacienților cu co-infecția TB/HIV/SIDA și managementul medicamentelor au fost instruiți 309 lucrători medicali. Deasemenea, a fost implementat și proiectul „Fortificarea managementului tuberculozei rezistente” în perioada a. 2008-2009 și organizate training-uri în controlul tuberculozei în cadrul strategiei DOTS Plus, în cadrul cărora au fost instruiți 262 lucrători din AMP și 200 ftiziopneumologi. În managementul medicamentelor de linia a II-a au fost instruiți 167 lucrători medicali și 313 specialiști din diferite domenii: ftiziopneumologi, epidemiologi, infecționiști au fost pregătiți în controlul infecției TB.

În scopul fortificării managementului tuberculozei rezistente în republică au fost elaborate un șir de instrucțiuni metodice - „Tuberculoza multidrogrezistentă”, „Regulamentul cu privire la managementul medicamentelor antituberculoase de linia I și II în cadrul programului DOTS și DOTS Plus”. Au fost elaborate protocolul de diagnostic al tuberculozei multirezistentă, protocolul de tratament pentru cazurile de tuberculoză multirezistentă, protocolul de asistență a efectelor adverse cauzate de administrarea preparatelor antituberculoase de rezervă.

Începând cu anul 2005 în republică se implementează Proiectul DOTS Plus, aprobat de Comitetul de Lumină Verde, susținut financiar de Fondul Global și Comitetul “Lumină Verde” - inițial pentru 100 paci-

enți (sectorul civil și penitenciar). A fost mărită cohorta către anul 2007 cu încă 350 pacienți cu tuberculoză multidrogrezistentă. Ministerul Sănătății a finanțat tratamentul pentru 50 de pacienți. În anul 2009 au fost înrolați la tratament 624 de bolnavi cu tuberculoză multidrogrezistentă, în anul 2010 au fost incluși în cohorta MDR TB 430 de bolnavi. Total în prezent se tratează 1099 bolnavi, din ei 705 în staționar.

Infecția HIV a devenit factorul de risc cel mai sever în dezvoltarea tuberculozei la persoanele infectate cu MBT. Tuberculoza este cea mai frecventă infecție oportunistă ce se dezvoltă la persoanele cu statut seropozitiv. În acești ani a crescut rata pacienților cu TB investigați la HIV - în 2007 - 81,9%, 2008 - 83,7%, 2009 - 90,8% și în 2010 - 92,7% din numărul cazurilor noi și recidive înregistrate. Cazurile HIV- pozitive din incidența globală a TB 4626 în anul 2010 a alcătuit 248 pacienți, iar printre cazurile noi cu TB evolutivă a fost 191 din 3745. Este în creștere din prevalența TB a cazurilor co-infecției TB/HIV/SIDA, dacă în anul 2007 acest indice a alcătuit 5799 cazuri TB, iar TB/HIV - 149 (2,6%) în anul 2010 se constată o acumulare a acestui contingent de pacienți - 6305 și 281 sau 4,5 %. Rămâne înaltă mortalitatea la pacienții cu TB/HIV - în anul 2007 din 830 pacienți decedați cu TB 30 au fost cu TB/HIV, iar în anul 2010 numărul de decese printre pacienții cu TB a scăzut până la 727, dar au crescut decesele printre pacienții cu TB/HIV - 85. O problemă majoră este numărul de cazuri MDR înregistrate la pacienții cu TB/HIV. În a. 2010 au fost înregistrați 88 de persoane cu co-infecție MDR TB/HIV (din ei au decedat de TB - 22).

Co-infecția TB/HIV prezintă o asociere periculoasă ce necesită o profilaxie efectivă atât a tuberculozei cât și a infecției HIV. Persoanele cu co-infecție TB/HIV necesită monitorizare continuă atât din partea specialiștilor HIV/SIDA, cât și a ftiziopneumologilor. Este necesar elaborarea unui algoritm de evidență complexă pentru aprecierea tacticii corecte de conduită a cazului.

Susținerea socială a bolnavilor cu TB și familiilor acestora este insuficientă. 75 % din bolnavi cu TB necesită asistență socială. La moment suportul social a acestei categorii de pacienți este asigurat din sursele Fondului Global. Fondurile teritoriale insuficient alocă surse de susținere a populației. Este necesară sporirea contribuției statului. Suportul material este din sursele Fondului Global (Fundatia "Caritaș Luxemburg") pentru pacienții cu tuberculoză MDR, aflați sub tratament pe parcursul fazei de continuare

în vederea creșterii aderenței la tratament și a ratei succesului.

Pe parcursul realizării PNCPT un rol important a avut informarea populației și a personalului medical privind căile de transmitere a tuberculozei, dezrădăcinarea concepțiilor greșite privind tratamentul tuberculozei, reducerea stigmatizării bolnavilor de tuberculoză și a familiilor acestora. Aceste activități de comunicare pentru schimbarea comportamentală - campanii și programe mass-media au fost desfășurate în conformitate cu planurile de activitate ale Centrului pentru Politici și Analiză în Sănătate de comun cu Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în cadrul realizării PNCPT. În total au fost distribuite 28625 materiale dintre care 26805 pentru publicul general și 1820 pentru pacienții cu TB.

În anul 2010 a fost lansată Campania de intensificare a măsurilor de protecție și promovare a sănătății, cu scopul informării populației în domeniul profilaxiei, diagnosticului și tratamentului tuberculozei. În Campanie au fost implicați direct 3500 studenți al USMF „Nicolae Testemițanu” și Colegiilor de Medicină care în cadrul stagiului practic au participat la activități comune ale ftiziopneumologilor, medicilor de familie și epidemiologilor, inclusiv cele de promovare a sănătății și educație pentru sănătate.

Acțiunile de profilaxie a tuberculozei au fost axate în primul rând asupra profilaxiei specifice, care constă în vaccinarea primară cu vaccin BCG a tuturor nou-născuților. În prezent imunoprofilaxia constituie una din măsurile generale principale în prevenirea cazurilor de tuberculoză generalizată la copii. Ea reprezintă o parte componentă a Programului Național de Imunizări și se aplică conform schemei în vigoare sub responsabilitatea serviciilor de medicină preventivă, ftiziopneumologie, medicină primară și de neonatologie. Astfel, vaccinarea BCG în anul 2010 a alcătuit 98,1%, iar revaccinările - 95,9%.

Analizând finanțarea serviciului de ftiziopneumologie în perioada dată s-a constatat, că în anul 1994 din bugetul de stat au fost alocate 11954, 3 mii lei sau 3284,0 mii dolari SUA, în anul 2000 din bugetul de stat - 19869, 6 mii lei sau 1714,4 mii dolari SUA și numai în anul 2005 finanțarea serviciului de ftiziopneumologie atinge nivelul anului 1994 și a fost de - 46005,3 mii lei sau 3692,2 mii dolari SUA. Începând cu anul 2001 sistemul sănătății din țară, inclusiv și instituțiile medicale din sistemul penitenciar au beneficiat de ajutorul donatorilor străini în sumă de circa 10,0 mln dolari SUA de asigurarea cu medicamente antituberculoase de prima linie și fortificarea servi-

ciilor de laborator. Au fost dotate 56 centre de microscopie și 4 laboratoare de microbiologie. Contribuția Fondului Global alcătuiește aproximativ 18%, în medie, pe parcursul ultimilor 4 ani în controlul și profilaxia tuberculozei.

Prin atragerea donatorilor, întru susținerea realizării Programelor Naționale, s-a obținut un răspuns pozitiv din partea Fondului Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei, Runderle I și VI, Agenției de Dezvoltare a Statelor Unite ale Americii, Caritas Luxemburg și a Agenției Regale Olandeze de Control a Tuberculozei în perioada anilor 2001 – 2007, fiind alocate de donatori 9,06 mln dolari SUA, iar în cadrul implementării Runderle a VI-a a Fondului Global pentru anii 2008 – 2012 vor fi alocate 11,9 mln dolari SUA, întru combaterea tuberculozei și 16,6 mln dolari SUA – a infecției HIV/SIDA. Contribuția Fondului Global alcătuiește aproximativ 18% în medie pe parcursul ultimilor 4 ani în controlul și profilaxia tuberculozei. A fost elaborată aplicația pentru runda a 8-a de finanțare adițională către Fondul Global. Comitetul de Lumină Verde a aprobat finanțarea pentru tratamentul a 1815 bolnavi cu tuberculoză multidrogrezistentă.

Începând cu anul 2004 serviciul de ftiziopneumologie este finanțat de către Compania Națională de Asigurări în Medicină din fondurile Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicală. Începând cu anul 2007 a fost introdus sistemul de bonificație pentru îndeplinirea indicatorilor de performanță la nivelul asistenței medicale primare în volum de 9.809.600 lei, inclusiv pentru persoane asigurate 4.780.000 lei, persoane neasigurate – 5.029.600 lei.

La nivelul asistenței medicale specializate de ambulator pentru organizarea tratamentului conform prevederilor ordinului comun al MS și CNAM nr.437/210-A din 29.11.2007, cu modificările ulterioare în anul 2008 au fost alocate 5.894.900 lei, 2009 – 6.009.586 lei, 2010 – 5.960.400 lei. Laboratorul Național de Referință - în 2008 -1.135.000 lei, 2009 – 1.472.900 lei, 2010 – 1.472.900 lei, Laboratorul regional Vorniceni - în 2009 – 435.770 lei, 2010 – 435.770 lei.

La nivelul asistenței medicale specializate spitalicești pentru persoanele asigurate sumele contractuale esențial au crescut de la 19.443.545 lei în anul 2006 până la 65.449.000 lei în anul 2010. Pentru persoanele neasigurate din păturile social defavorizate în 2008 această sumă a alcătuit - 30.308.967 lei, în 2009 – 25.182.000 lei.

Dezvoltarea activităților de cercetare științifică în domeniul controlului tuberculozei a fost orientată

spre perfecționarea metodelor de diagnosticare, tratament, supraveghere și profilaxie a tuberculozei. În comun cu Centrul Național de Management în Sănătate, cu susținerea Fondului Global de Combatere a Tuberculozei, SIDA și Malariei și Băncii Mondiale, AIHA și UNAIDS a fost elaborat Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB) – sistem computerizat de monitorizare și evaluare a Programului național.

**Serviciul de ftiziopneumologie se confruntă cu:**

- asigurarea insuficientă cu cadre;
- sporirea numărului pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă, care necesită cheltuieli considerabile;
  - se află în creștere numărul pacienților cu co-infecția HIV/SIDA;
  - lipsa suportului social pacienților cu tuberculoză și a membrilor familiilor acestora;
  - problema izolării bolnavilor cu tuberculoză multidrogrezistentă, care nu pot fi incluși în tratament;
  - supraaglomerarea staționarelor ftiziopneumologice este condiționată de tergiversarea reconstrucției Spitalului de Ftiziopneumologie Vorniceni;
  - lipsa condițiilor de reabilitare pentru pacienții adulți cu tuberculoză.
  - este inefficientă conlucrarea intersectorială a serviciului de ftiziopneumologie cu serviciul de asistență medicală primară în diagnosticarea și tratamentul tuberculozei și cu serviciul medicinei preventive în realizarea măsurilor de control a activităților antiepidemice în focarele de tuberculoză;
  - baza tehnico-materială a serviciului nesatisfăcătoare.

### Concluzie

Promovarea politicii naționale în domeniul realizării Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei este recunoscută la nivel statal drept problemă prioritară a sănătății publice în Republica Moldova și este insuficient abordată la nivelul serviciilor intersectoriale de control a tuberculozei de comun cu administrația publică locală. Implicarea limitată a organizațiilor comunitare și voluntarilor în prestarea serviciilor de control a tuberculozei. Nu sunt atinse obiectivele Programului Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006 – 2010 în obținerea unei rate de succes printre cazurile noi pulmonare cu microscopie pozitivă – 85%, în prezent acest indicator este 54,4%, rata detecției tuberculozei este 54,0% față 70% recomandată de OMS, mari rezerve în realizarea tratamentului antituberculos ambulator.

**Propuneri:**

- recunoașterea de toți partenerii sociali a infecției tuberculoase drept problemă prioritară a sănătății publice în Republica Moldova;
- fortificarea politicii naționale în domeniul controlului tuberculozei și optimizarea capacităților manageriale ale serviciului de ftiziopneumologie în realizarea Programului și asigurarea finanțării activităților;
- asigurarea cu cadre a serviciului de ftiziopneumologie, pregătite pentru realizarea activităților Programului, creșterea prestigiului specialistului ftiziopneumolog prin motivare adecvată;
- susținerea socială a bolnavilor de tuberculoză și a membrilor familiilor acestora și ocrotirea drepturilor persoanelor bolnave de tuberculoză prevăzute de legislație, reabilitarea și reîncadrarea profesională a bolnavilor de tuberculoză;
- realizarea cercetărilor științifice cu orientarea spre perfecționarea metodelor de diagnosticare, tratament, monitorizare și profilaxie a tuberculozei.

**Bibliografie selectivă**

1. Anuarul „Sănătate publică în Moldova Anul 2005” Ministerul Sănătății și Protecției Sociale. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Chișinău, 2006, 305 p.
2. Anuarul „Sănătate publică în Moldova. Anul 2006” Ministerul Sănătății. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Chișinău, 2007, 308 p.
3. Anuarul „Sănătate publică în Moldova. Anul 2007” Ministerul Sănătății. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Chișinău, 2008, 322 p.
4. Anuarul „Sănătate publică în Moldova. Anul 2008” Ministerul Sănătății. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Chișinău, 2009, 333 p.
5. Baza de date a unității „Monitorizare și Evaluare a Programelor Naționale de Sănătate în cadrul Centrului Național de Management în Sănătate”, anii 2009 – 2010.
6. Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova. – Ch. : S. n., 2007 (Î.S.F.E. - „Tipogr. Centrală”). 132 p.

**Rezumat**

Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2006-2010 (PNCPT) a fost elaborat în baza analizei situației epidemiologice, susținut tehnic și financiar de către Programul TB/SIDA, finanțat de către Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei, Banca Mondială în Republica Moldova și Fundația “Caritaș Luxemburg”. Pentru obținerea obiectivelor preconizate, au fost realizate strategiile prioritare identificate și incluse în Program menite să orienteze activitatea națională multisectorială privind controlul tuberculozei pentru perioada anilor 2006-2010.

**Summary****The epidemiological situation and the realization of the National Program of Control and Prevention of Tuberculosis for 2006 -2010 in Republic of Moldova**

The National Program of Control and Prevention of Tuberculosis for 2006 - 2010 (PNCPT) was developed by analyzing the epidemic situation, technically and financially supported by The TB/AIDS, funded by the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, the World Bank in the Republic of Moldova and the foundation “Caritaș Luxemburg”. To achieve the proposed objectives were realized priority strategies identified and included in the program to focus on multisectoral national TB control activities for the period 2006- 2010.

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА В ГОРОДАХ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ**

**В.В. Пунга, Э.В. Путова, Т.В. Измайлова**  
Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН, Москва

В течение последних 20 лет туберкулез продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения в России. Причины ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу в последнем десятилетии прошлого века были связаны с изменениями социально-экономических условий, ростом безработицы, снижением жизненного уровня населения, уменьшением финансирования медицинской помощи населению. В последние годы ситуация по туберкулезу постепенно стабилизируется. Так, в 2000 году заболеваемость туберкулезом составляла 90,4 на 100 тыс. населения, в 2009 82,6, а в 2010 году показатель заболеваемости снизился до 77,4 на 100 тыс. населения, однако в сельской местности эпидемиологические показатели хуже, чем в городах. При выявлении, диагностике и лечении туберкулёза у жителей сельской местности возникают проблемы, характерные именно для сельской местности. Это связано с тем, что социальные условия здесь хуже, контакты более тесные, а отдалённость места жительства от пункта лечения делает медицинскую помощь менее доступной. Кроме того, контроль эффективности лечения, (сбор и транспортировка мокроты, своевременное получение ответов из лаборатории) требуют наличия транспорта.

Для определения факторов, влияющих на эффективность работы по борьбе с туберкулезом в

городской и сельской местности было проведено сопоставление показателей в двух группах впервые выявленных больных: городских и сельских жителей.

**Цель.** Оценить сроки выявления туберкулёза и эффективность химиотерапии больных из городской и сельской местности.

**Материалы и методы.** Изучена медицинская документация (форма 01 – ТБ/У) у 980 впервые выявленных больных туберкулёзом. Проведена оценка сроков выявления туберкулёза, контроля химиотерапии и эффективности лечения городского и сельского населения в территориях, курируемых ЦНИИТ РАМН.

**Результаты.** Проведена оценка данных заболеваемости туберкулёзом городского и сельского населения в ряде территорий (14 территорий). Было отмечено снижение заболеваемости туберкулёзом городского населения в 2010 году по сравнению с данными 2007 года в 10-ти территориях: Пензенской, Владимирской, Ульяновской, Орловской, Астраханской областях и Республиках Калмыкия, Татарстан, Дагестан, Ингушетия и ещё в 4 территориях снижение показателя заболеваемости было незначительным. Анализ заболеваемости сельского населения, в этих территориях за этот же период, показал, что снижение заболеваемости сельского населения отмечалось только в четырёх территориях: Пензенской, Владимирской, Орловской областях и Республике Калмыкия. В остальных территориях снижение заболеваемости не отмечалось. Несколько вырос этот показатель в Саратовской области, республиках Марий-Эл и Дагестан, а в Астраханской области, Республике Ингушетия этот показатель заметно возрос (соответственно на 25% и на 14,3%). Таким образом, снижение показателей заболеваемости туберкулёзом в изученных территориях произошло в основном за счёт снижения заболеваемости городского населения.

Анализ состава двух групп больных по полу не выявил различий между группами. Наиболее часто среди сельских и городских жителей туберкулёзом болеют мужчины (соответственно 75,6% и 72,3% в селе и городе).

Указанные группы больных различались, хоть и незначительно, по возрастной структуре. Среди больных сельских жителей чаще, чем среди городских выявлялись больные в возрасте до 19 лет (соответственно 5,7 и 3,6%) и от 20 до 29 лет (соответственно 23,1 и 17,6%), а туберкулёз в возрасте от 30 до 49 лет чаще отмечался у городских жителей (52,9% против 45,8% среди жителей села). Возможно, что более низкий удельный вес

больных трудоспособного возраста среди сельских жителей связан с тем, что в сёлах людей трудоспособного возраста проживает меньше.

Достоверных различий между группами больных из сельской и городской местности по клиническим формам туберкулёза не выявлено, однако можно утверждать, что тяжелые формы заболевания среди сельских жителей встречаются чаще. Так диссеминированный туберкулёз был выявлен 13,9% случаев и в 11,7% соответственно у жителей села и города, казеозная пневмония соответственно в 1,8% и в 0,9%, множественные туберкуломы выявлены только у сельских жителей, а ФКТ - соответственно в 2,7 и 2,1% случаев.

Частота выявления микобактерий туберкулёза методом посева составила 57,9% в сельской местности и 52,6% - в городе. Таким образом можно констатировать, что ситуация в сельской местности улучшилась, однако остаётся неблагополучной. Первичная МЛУ 10,9% - город и 3,3% - село. Различие в показателях связано с недостатками в работе бактериологических лабораторий в сельской местности и неполным выявлением больных с МЛУ.

Исследование показало, что среди городского населения 40,3% больных были выявлены при флюорографическом обследовании, в сельской местности этот показатель составил 30,4% от числа выявленных больных.

У больных, обратившихся к врачу, был изучен срок от момента появления жалоб у больного до обращения к любому врачу, кроме того у всех больных изучены сроки от обращения к врачу до установления диагноза. Для каждого периода были определены медиана (50%Q), первая (25%Q) и третья (75%Q) квартили. Оценка продолжительности каждого периода проводилась по значению медианы.

Было установлено, что половина впервые выявленных больных сельской местности обратились к врачу по поводу симптомов в срок до 22 дней. При этом четверть больных обратилась в срок до 10 дней (первая квартиль 25%Q), еще 25% больных обратились в срок от 22 до 60 дней (третья квартиль 75%Q). Неблагоприятным является тот факт, что около 20% больных обратились к врачу более, чем через 100 дней от возникновения симптомов. У городских жителей эти показатели составили соответственно: медиана -16; первая квартиль - 6 дней и третья квартиль -40 дней. Срок более 100 дней от возникновения симптомов до обращения к врачу зарегистрирован в 9,2% случаев.



От первого визита к врачу до установления диагноза в сельской местности медиана составила 17 дней, и ещё у 25% больных срок диагноза затягивался от 18 до 48 дней. Установление диагноза более, чем через 100 дней отмечено в 6,6% случаев. В случае обследования больных в городском учреждении медиана составляла 14 дней, и у 25% больных срок установления диагноза затягивался всего от 15 до 28 дней, при этом установление диагноза в срок более 100 дней отмечен в 1,8 % случаев.

Для оценки эффективности работы клинико-диагностических лабораторий было проведено сопоставление результатов исследования мокроты в КДЛ и бактериологической лаборатории. Бактериовыделение методом Циль – Нельсена у городских больных в противотуберкулёзных учреждениях было установлено в 50,8% случаев, при этом, в клинико-диагностических лабораториях ОЛС микобактерии туберкулёза были выявлены только у одной четвёртой части этих больных. В сельской местности, в противотуберкулёзных учреждениях, методом Циль – Нельсена бактериовыделение выявлено в 39,2% случаев. В сельской местности в учреждениях МСП в 72% случаев анализ мокроты на КУМ не проводился или результаты анализов не были представлены.

При оценке эффективности лечения впервые выявленных больных не выявлено существенных различий в результатах лечения в городской и сельской местности. Так, эффективное лечение в сельской местности, оказалось на полтора % ниже, чем в городской, а неэффективное лечение на 4,1 % выше, чем среди городских жителей. Смерть от туберкулёза и других причин отмечалась с одинаковой частотой, а отрывы от лечения чаще имели место среди городских жителей.

Если учесть, что сроки выявления и диагностики заболевания у сельских жителей были заметно длиннее, тяжелые формы заболевания среди сельских жителей встречаются чаще, а социально – экономические условия: уровень жизни, условия проживания и работы хуже, чем в городе, встаёт вопрос о том, какие факторы позволили повысить эффективность лечения у сельских жителей?

Было изучено влияние контроля химиотерапии на результаты лечения больных. При анализе эффективности лечения больных, у которых химиотерапия контролировалась как в интенсивной фазе, так и в фазе продолжения, было установлено, что при контролируемой на всех этапах лечения терапии, эффективность лечения повысилась (до 94,1% у сельских) и до 96,5% у городских жителей. Вместе с тем, частота применения контро-

лируемой терапии в селе оказалась на 12% выше, чем в городских условиях, что и позволило повысить эффективность лечения в сельской местности.

**Обсуждение.** Таким образом, сроки установления диагноза в городе оказались значительно короче, чем в сельской местности.

Большинство больных сельской местности – 70,0% выявляются при обращении. Работа по раннему выявлению туберкулёза у жителей сел налажена недостаточно. Противотуберкулёзная служба в сельской местности нуждается в возобновлении работы выездных бригад с целью флюорографического обследования больных и улучшению работы по микробиологическому обследованию больных.

Продолжительность сроков установления диагноза в лечебном учреждении сельской местности оказались в полтора раза длиннее, чем в городе. В сельской местности чаще имеют место дефекты в обследовании больных: недостаточная кратность обследования методом Циль-Нельсена, низкая квалификация сотрудников некоторых КДЛ.

Повысить эффективность лечения больных в сельской местности удаётся за счёт организации контролируемой терапии.

### Заключение

До настоящего времени снижение показателей заболеваемости туберкулёзом в курируемых территориях происходит в основном за счёт снижения заболеваемости городского населения. Показатель заболеваемости сельского населения в курируемых территориях в 2010 году составил от 54,5 до 108,3 на 100 тысяч населения.

Для повышения эффективности лечения больных необходимо наладить контроль химиотерапии, что возможно, при условии материального стимулирования больных, не нарушающих режим лечения, и поощрения медицинских работников по результатам химиотерапии.

### Литература

1. Ворохобкин Ю.С. Туберкулёз органов дыхания у жителей сельской местности // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. // Москва, 2005, 126 с.
2. Сергеев Н.С. Особенности организации сплошных флюорографических обследований сельского населения в условиях работы межрайонных противотуберкулёзных диспансеров. // Сб. трудов института / ЦНИИТ РАМН. М., 1984, том XXXIX, с. 55-57.
3. Гавриленко А.Ф. Пути выявления и течения свежевывявленного деструктивного туберкулёза легких у сельских жителей // Сб. трудов института / ЦНИИТ РАМН, М. 1984, том XXXIX, с. 57-58.

4. Джунусбеков А.Д. Некоторые особенности эпидемиологии и организации борьбы с туберкулезом в сельской местности Казахской ССР. // Сб. трудов института / ЦНИИТ РАМН. М, 1984, том XXXIX, с.16 - 18.

5. Морозова Т.И. Особенности организации противотуберкулёзной помощи населению в современных условиях//Туберкулёз в России год 2007/Материалы VIII Российского съезда фтизиатров- М. 2007. –С.63

6. Пузанов В.А., Пунга В.В., Катулина М.И. и др. Роль учреждений здравоохранения в верификации диагноза туберкулёза органов дыхания лабораторными методами. //Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 2009. №5. С.15 – 20.

7. Ильичёва Е.Ю., Кучеров А.А. Роль общей лечебной сети в активном выявлении больных туберкулёзом. -// Сб. резюме IV (XIV) съезда фтизиатров. – Йошкар-Ола.-1999.- С.-21.

8. Ильичёва Е.Ю., Кучеров А.А. Роль общей лечебной сети в активном выявлении больных туберкулёзом. -// Сб. резюме IV (XIV) съезда фтизиатров. – Йошкар-Ола.-1999.- С.-21.

9. Глумная Т.В., Корниенко С.В. Факторы, оказывающие влияние на исходы туберкулёза//Туберкулёз в России год 2007/Материалы VIII Российского съезда фтизиатров- М. 2007. – С.18

10. Юрасова Е.Д. Эффективность выявления туберкулеза легких в современных эпидемических условиях. Автореферат Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва – 2010. 24 с

11. Papavassiliou A., Tamvakis V., Sgountzos V., et al. TB and drug-resistant TB report from a referral TB unit of Athens // Europ. Respir. Journ.-2003.-Vol.22, Suppl.45.-P.3488

### Резюме

Анализ данных о выявлении и лечении больных туберкулёзом лёгких в городах и сельской местности показал что среди, сельских жителей чаще выявляются больные с распространёнными и тяжёлыми формами заболевания. Оценка результатов лечения показала, что эффективность лечения в городе и сельской местности достаточно высокая. Не выявлено достоверной разницы между городом и селом. Отсутствие разницы в эффективности лечения в двух группах больных связано с тем, что в сельской местности чаще удавалось организовать контролируруемую химиотерапию.

### Summary

#### Factors influencing the efficiency of tuberculosis treatment in urban and rural areas

Data analysis of detection and treatment of 980 patients with pulmonary tuberculosis in urban and rural areas showed that patients with generalized and severe forms of tuberculosis are detected more frequently among rural residents. Evaluation of treatment results showed that the efficiency of treatment in urban and rural areas is quite high. There were no significant differences between urban

and rural areas. Absence of difference in efficacy between the two groups of patients is connected with the fact that a controlled chemotherapy was more frequently managed to be arranged in rural areas.

## ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА

*А.С. Ракишева, Г.Т. Хауадамова,  
Э.А. Берикова, У.А. Кожамкулов,  
Е.В. Арбузова, Г.А. Мясникова,  
Я.В. Бесстраинова*

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,  
Национальный центр проблем туберкулеза  
Республики Казахстан

Туберкулез является основным инфекционным заболеванием, от которого ежегодно умирает от двух до трех миллионов людей в мире. Контроль за распространением туберкулеза невозможен без осуществления мероприятий, направленных на профилактику рецидивов у лиц, ранее перенесших туберкулез. Рецидивы пополняют и без того большой резервуар туберкулезной инфекции, который поддерживает высокий уровень инфицированности. Удельный вес рецидивов у больных, перенесших активный туберкулез, не только высок, но и имеет выраженную тенденцию к росту. Этим и обусловлена актуальность проблемы рецидивов туберкулеза легких.

Целью проведенного исследования явилось изучение у больных с рецидивами туберкулеза медико-социальной клинко-эпидемиологической характеристик, а также использование современных молекулярно-генетических методов генотипирования (на основе MIRU-VNTR анализа клинических штаммов МБТ) для мониторинга устойчивых штаммов МБТ.

Для изучения медико-социальной характеристики было проанализировано 3435 медицинских карт ТБ 01 больных туберкулезом с рецидивами, клинко-эпидемиологическая характеристика оценена по результатам наблюдения за 224 больными с рецидивами туберкулеза легких.

Результаты исследования показали, что среди больных с рецидивами туберкулеза мужчины (69,2%) преобладают над женщинами (30,8%), формируя соотношение 2,2:1.

В возрастной структуре больных с рецидивами туберкулеза преобладают лица трудоспособ-

Таблица 1

**Распределение клинических форм туберкулеза органов дыхания у больных с рецидивами в зависимости от типов лекарственной устойчивости (%)**

Клинические формы	Типы лекарственной устойчивости						Итого	
	моно-		поли-		мульти-			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диссеминированный	–	–	1	5,9	1	1,5	2	2,1
Инфильтративный	7	70,0	10	58,8	12	18,2	29	30,8
Казеиновая пневмония	–	–	1	5,9	2	3,0	3	3,3
Фиброзно-кавернозный	3	30,0	6	35,3	51	77,3	60	63,8
Всего	10	10,6	18	19,1	66	70,2	94	100,0

ного возраста: молодого, среднего и зрелого возраста: 15-17 – 0,7%, 18-24 – 8,9%, 25-34 – 23,3%, 35-44 – 23,0%, 45-54 – 22,6%, 55-64 – 11,9%, 65 и старше – 9,3%. Больше половины (55,4%) больных проживают в городах, остальные (44,6%) в сельской местности.

В социальной структуре контингента только каждый пятый (18%) работал. Большую часть остальных формируют домохозяйки и безработные (59,8%). Пенсионеры, инвалиды по основному заболеванию составили 11,0%, учащиеся – 4,3%. Освободились из мест заключения 6,7%. Это свидетельствует о том, что большинство больных не имели постоянных доходов или состояли на иждивении родственников.

Ведущее место в развитии рецидивов принадлежит лекарственной резистентности (69,8%). По лекарственной устойчивости рецидивы туберкулеза распределились следующим образом: множественная лекарственная устойчивость – 44,6%, полирезистентность – 16,5%, монорезистентность – 8,7%, чувствительность МБТ сохранена в 30,2% случаев.

Таким образом, значительная часть (75,9%) контингента больных относилась к социально незащищенным слоям населения (безработные, домохозяйки, инвалиды, пенсионеры и учащиеся). Приведенная общая характеристика контингента больных свидетельствует о том, что это были пациенты преимущественно работоспособного возраста с распространенными, осложненными формами заболевания с наличием лекарственной резистентности МБТ и в большинстве случаев, имевшие социально неудовлетворительный статус.

При изучении особенностей клинического течения туберкулеза у 188 больных с рецидивами заболевания установлено, что в структуре клини-

ческих форм туберкулеза органов дыхания преобладают больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) – 60 (63,8%) (таблица 1). Инфильтративный туберкулез составил 30,8%, казеозная пневмония 3,3%, диссеминированный – 2,1%, при этом у больных с рецидивами туберкулеза легких при наличии монорезистентности преобладала инфильтративная форма (70,0%), у больных с мультирезистентностью, наоборот, преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких (77,6%), что говорит о высокой эпидемиологической опасности больных с рецидивами вследствие массивности бактериовыделения и наличия лекарственной устойчивости.

Полученные данные подтверждены статистической обработкой (таблица 2).

Таблица 2

**Результаты статистической обработки данных в группах сравнения (фактором риска является ФКТ)**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for group (TB MDR / TBR)	7,178	2,694	19,125
For cohort FCT = prezent	2,404	1,382	4,183
For cohort FCT = non	0,335	0,201	0,559
N of Valid Cases	94		

Как видно из таблицы 2 единица лежит вне 95% доверительного интервала. Это говорит о том, что разница в показателе ФКТ между группами больных с моно-, полирезистентностью и мультирезистентностью достоверна.

Среди больных с непрерывно-рецидивирующим течением туберкулеза и тенденцией к усилению фибробластических процессов в легочной ткани риск формирования множественной лекарственной устойчивости был выше.

Симптомы интоксикации в виде общей слабости, потливости, повышения температуры тела и потери веса наблюдались у 58,2% больных, при этом у больных с мультирезистентностью данные симптомы встречались в 2,2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью. Кашель, одышка и боли в грудной клетке отмечались у 38 (41,3%) больных, при этом у больных с МЛУ они также были в 2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью.

Среди больных с рецидивами туберкулеза легких и наличием лекарственной устойчивости встречались различные осложнения основного заболевания: легочное кровотечение (33,3%), легочно-сердечная недостаточность (33,3%), плеврит (13,9%) при том наиболее частым осложнением среди больных с множественной лекарственной устойчивостью является легочно-сердечная недостаточность - 37,9%, экссудативный плеврит и легочные кровотечения, напротив, чаще встречались в группе с монорезистентностью. У 36,2% больных с рецидивами выявляется сопутствующая патология, наиболее распространенной сопутствующей патологией среди больных с лекарственной устойчивостью были заболевания желудочно-кишечного тракта (29,4%). Конверсия мазка мокроты быстрее достигается в группе больных с моно- и полирезистентностью, к концу 5 месяца конверсия мазка мокроты достигнута у больных с монорезистентностью в 90,0%, с полирезистентностью – в 83,3%, с мультирезистентностью – в 75,7% случаев.

Для проведения эффективных мероприятий по предупреждению распространения туберкулезной инфекции все шире используются современные молекулярно-генетические методы эпидемиологического типирования, что помогает вести мониторинг устойчивых и чувствительных штаммов, изучение динамики и закономерностей распространения туберкулеза. Применения молекулярно-генетических методов генотипирования на основе MIRU-VNTR анализа клинических штаммов микобактерий туберкулеза, позволяют получить новые данные для понимания эпидемиологии туберкулеза. В последние годы для исследования путей передачи возбудителей туберкулеза применяют метод амплификации переменных тандемных повторов (VNTR), который позволяет получить данные о генотипе

штамма в течение одного дня. На основании полученных данных больные носители возбудителей с идентичными спектрами MIRU-VNTR выделяются в отдельные кластеры, что позволяет проследить путь распространения *M.tuberculosis* в популяции.

Проведена предварительная оценка биологического разнообразия *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Казахстан на основе генотипирования MIRU-VNTR.

MIRU-VNTR анализ числа тандемных повторов в 12 локусах выполнен для клинических изолятов *M.tuberculosis*, выделенных от больных легочным туберкулезом, находившихся на лечении в НЦПТ. Для MIRU-VNTR анализа продукты амплификации MIRU (2,4,10,16,20,23,24,26,27,31,39,40) локусов-генов *M.tuberculosis* анализировались методом электрофореза в 2 % агарозном геле. Число тандемных повторов в соответствующем локусе вычислялось исходя из размеров ПЦР-продукта. Для каждого штамма был получен 12-символьный цифровой паттерн, в котором каждая цифра соответствовала числу тандемных повторов в том или ином локусе.

В ходе проведения работ по анализу 12 MIRU локусов генов 46 различных клинических изолятов *M.tuberculosis* было выявлено 28 различных профилей (генотипов), из которых 23 (50,0%) были уникальными (обнаруживались только у одного штамма в выборке). 23 изолята *M.tuberculosis* образовывали 5 кластеров, включающих в себя от 2 до 11 штаммов. Два основных кластера содержащих 11(23,9%) и 5 (10,8%) изолятов *M.tuberculosis* имели MIRU-VNTR профили 233426154633 и 331426154534 соответственно. Остальные 3 кластера, включали по 3 и 2 клинических изолята *M.tuberculosis*.

Анализ аллельного полиморфизма каждого из 12 локусов в отдельности выявил различную вариабельность числа повторов в том или ином локусе. Локусы-гены MIRU-27 и MIRU-24 были инвариабельны – т.е. все изоляты, попавшее в нашу выборку, имели один и тот же аллельный вариант этого локуса. Наибольший полиморфизм наблюдался в локусе MIRU-26.

Было проведено генотипирование 46 клинических изолятов *M.tuberculosis* на основании MIRU-VNTR анализа 12 локусов, среди которых выявлено 2 основных кластера, имеющих специфичный цифровой профиль.

В ходе проведенного исследования выявлено, что **основными причинами развития рецидивов** явились: повторный тесный контакт с больными, страдающими активным туберкулезом; на-

личие больших остаточных изменений в легких; перенесенное оперативное вмешательство на легких на поддерживающей фазе лечения и проведение химиотерапии в режиме DOTS-Plus без фторхинолона; периодические пропуски суточных доз препаратов резервного ряда (ПВР) на поддерживающей фазе лечения; тяжелые условия труда после завершения лечения; длительность общего курса лечения сроком 10 месяцев при первичном лечении и прием кортикостероидов по поводу сопутствующей патологии; короткий срок (3 месяца) ИФ лечения ПТП резервного ряда.

**Факторами риска развития рецидивов** являются:

- лекарственная устойчивость (69,8%),
- социальная незащищенность (59,8%),
- алкоголизм (54,4%),
- контакт с больным туберкулезом (17,97%),
- нахождение в местах лишения свободы (10,6%),
- миграция (10,6%),
- сопутствующий сахарный диабет (9,8%),
- послеродовой период (4,7%),
- наркомания (3,4%),
- работа в учреждениях уголовно-исполнительной системы (0,4%).

**Факторами риска развития рецидивов у больных с МЛУ-ТБ** (пролеченных в режиме DOTS Plus) были:

- короткая интенсивная фаза лечения (28%),
- повторный тесный контакт (24%),
- оперативное вмешательство на поддерживающей фазе лечения,
- пропуски приема препараты второго ряда (ПВР) на поддерживающей фазе,
- тяжелые условия труда,
- неудовлетворительные условия жизни пациентов после завершения лечения.

При изучении **особенностей клинического течения туберкулеза у лиц с рецидивами** туберкулеза установлено, что:

- в структуре клинических форм: туберкулеза органов дыхания преобладают больные с фиброзно-кавернозным – 60(63,8%) и инфильтративным туберкулезом легких – 29(30,8%);
- у больных с рецидивами туберкулеза легких при наличии монорезистентности преобладала инфильтративная форма (70,0%), у больных с мультирезистентностью, наоборот, преобладала фиброзно-кавернозная форма туберкулеза (77,6%);
- среди больных с непрерывно-рецидивирующим течением туберкулеза и тенденцией

к усилению фибробластических процессов в легочной ткани риск формирования множественной лекарственной устойчивости был выше;

- симптомы интоксикации в виде общей слабости, потливости, повышения температуры тела и потери веса наблюдались у 58,2% больных, при этом у больных с мультирезистентностью данные симптомы встречались в 2,2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью. Кашель, одышка и боли в грудной клетке отмечались у 38 (41,3%) больных, при этом у больных с МЛУ-ТБ они также были в 2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью;

- среди больных с рецидивами туберкулеза легких и наличием лекарственной устойчивости встречались различные осложнения основного заболевания: легочное кровотечение (33,3%), легочно-сердечная недостаточность (33,3%), плеврит (13,9%);

- наиболее частым осложнением среди больных с множественной лекарственной устойчивостью является легочно-сердечная недостаточность – 37,9%, экссудативный плеврит и легочные кровотечения, напротив, чаще встречались в группе с монорезистентностью;

- наиболее распространенной сопутствующей патологией среди больных с лекарственной устойчивостью были заболевания желудочно-кишечного тракта (29,4%);

- конверсия мазка мокроты быстрее достигается в группе больных с моно- и полирезистентностью, к концу 5 месяца конверсия мазка мокроты достигнута у больных с монорезистентностью в 90,0%, с полирезистентностью – в 83,3%, с мультирезистентностью – в 75,7% случаев.

Таким образом, среди больных с рецидивами туберкулеза, преобладают лица мужского пола, трудоспособного возраста, значительная часть (75,9%) которых относится к социально незащищенным слоям населения (безработные, домохозяйки, инвалиды, пенсионеры и учащиеся), с социально неудовлетворительным статусом, преимущественно работоспособного возраста с распространенными, осложненными формами заболевания с наличием лекарственной резистентности МБТ. Выявленные особенности клинического течения заболевания, анализ причин и факторов риска возникновения рецидивов свидетельствуют о том, что необходимо усилить контроль за проведением поддерживающей фазы лечения в амбулаторных условиях, особенно у больных, имеющих вредные привычки и явления непереносимости

ПВР. При этом для повышения приверженности больных к непрерывному лечению необходимо использовать различные методы материального поощрения, не исключается применение принудительного лечения. Необходим индивидуальный комплексный подход для больных, страдающих сопутствующими заболеваниями и плохой переносимостью ПВР.

Анализ аллельного полиморфизма позволит выбрать наиболее информативные локусы, что необходимо для оптимизации генотипирования клинических изолятов.

### Литература

1. Коломиец В.М. Реактивация туберкулеза легких и ее профилактика при формировании групп повышенного риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1982. – 23 с.
2. Миглиори Г.Б., Эспиналь М., Данилова И.Д. и соавт. Частота рецидивов у больных МЛУ ТБ, «успешно» вылеченных стандартным курсом краткосрочной химиотерапии» // Intern. Journal of Tuberc. and Lung Dis. – Vol6(10): 858 – 864, 2002.
3. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан (методические рекомендации). Алматы, 2010г. – 96с.
4. Рукоусева О.В., Васильева И.А., Пузанов В.А. с соавт. Особенности течения и диагностики рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 5. – С.138-139.
5. Статистический сборник по туберкулезу в Республике Казахстан, 2010 г.
6. Шишкина К.А., Богородская Е.М., Алексеева В.М. с соавт. Факторы риска развития рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 5. – С. 238-239.

### Резюме

Проблема рецидивов туберкулеза остается одной из самых актуальных в современной фтизиатрии. Изучение медико-социальной и клинико-эпидемиологической характеристик рецидивов позволило выявить особенности течения, причины, факторы риска возникновения рецидивов, в том числе МЛУ-ТБ и определить мероприятия для их профилактики. Применение молекулярно-генетических методов генотипирования на основе MIRU-VNTR анализа клинических штаммов МБТ, позволит получить новые данные для понимания эпидемиологии туберкулеза.

### Summary

#### Problem of relapses in tuberculosis

The problem of relapses of a tuberculosis remains to one of the most actual in modern phthisiology. Studying of medico-social and clinic-epidemiological characteristics of relapses has allowed to show the feature of a current, the reason, risk factors of occurrence of relapses, including MDR-TB and to define actions for their preventive maintenance.

## ROLUL FORMELOR CRONICE DE TUBERCULOZA PULMONARĂ ÎN EPIDEMIOLOGIA CONTEMPORANĂ

C. Iavorschi,<sup>1</sup> O. Emelianov<sup>1</sup>,  
Valentina Bolotnicov<sup>1</sup>, Albina Brumar<sup>1</sup>,  
Gh. Damaşcan<sup>2</sup>  
Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”<sup>1</sup>  
USMF „Nicolae Testemiţanu”<sup>2</sup>, Chişinău

Problema depistării, diagnosticării și tratamentului formelor cronice a tuberculozei până în prezent rămâne actuală [1, 2, 3].

După datele din literatură, tuberculoza pulmonară cronică a fost și rămâne o maladie clinic deosebit de gravă, epidemiologic periculoasă și terapeutic puțin eficientă. Mai mult ca atât, în legătură cu creșterea în continuu a rezistenței medicamentoase a *M.tuberculosis* numărul formelor cronice are tendința spre creștere, iar eficacitatea tratamentului, din contra, scade. În afară de aceasta, ponderea formelor cronice de tuberculoză pulmonară – este un indice care caracterizează sistemul organizării și calitatea măsurilor de depistare al acestei maladii, diagnosticului corect, supravegherii de dispensar și tratamentului pacienților. Bolnavii cu forme cronice de tuberculoza pulmonară se înregistrează atât printre bolnavii caz nou și recidive, cât și printre contingentele care deja se află la evidența de dispensar. Bolnavii cu forme cronice de tuberculoză, de care anual în țara noastră suferă 300 – 400 persoane, reprezintă nu numai o problemă medicală, social-economică, dar și în general umanitară. Concomitent, multe întrebări încă sunt nesoluționate. Rolul chimioterapiei antibacteriene ca metodă de bază în tratament, completată de remedii patogenetice și metode chirurgicale, este indiscutabilă [4, 5, 6, 7]. Însă efectul advers al preparatelor antituberculoase, dezvoltarea rapidă a rezistenței medicamentoase secundare a microbacteriilor tuberculozei pe fonul tratamentului, creșterea numărului bolnavilor cu rezistență medicamentoasă primară, alte patologii însoțitoare pronunțate duc la diminuarea eficienței tratamentului [8, 9, 10].

Este necesar, de asemenea, de accentuat, că în situația epidemiologică contemporană și în condițiile funcționării medicinei prin asigurări, unul dintre cele mai importante compartimente ale activității instituțiilor antituberculoase este supravegherea de

dispensar a contingentelor care se află la evidență. Însă conceptul științific și schema existență a grupării de dispensar a bolnavilor necesită modificări considerabile. Conform datelor literaturii [11, 12, 13], în baza supravegherii contemporane de dispensar al contingentelor instituțiilor antituberculoase, trebuie să fie plasat principiul necesității pacienților în tratament, și nu al duratei controlului timpului asupra vindecării lor, și de asemenea, abordarea individuală a tratamentului. Rezolvarea problemelor actuale expuse în privința formelor cronice de tuberculoză are o importanță științifico-practică deosebită și servește drept bază pentru realizarea actualei lucrări. În condițiile contemporane este necesară o studiere mai detaliată a metodelor și organizării tratamentului bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză, aspectelor epidemiologice și economice legate de ele. Însă pe parcursul anilor trecuți în țară s-au produs schimbări majore atât în viața socială, cât și în sistemul sănătății. A început să funcționeze sistemul asigurării medicale obligatorii, s-a majorat rolul medicinei primare în controlul tuberculozei, a fost implementată strategia DOTS și DOTS Plus. A fost aprobat Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei, ordinele, care reglementează principalele laturi ale activității antituberculoase și care se referă preponderent la bolnavii de tuberculoză, caz nou. O importanță primordială a obținut colaborarea între ftiziopulmonologi și medicii de familie. Însă tuberculoza pulmonară cronică și lucrul cu astfel de pacienți a rămas în afara vederii științei ftiziatrice, și nu numai în țara noastră. Situația expusă a determinat actualitatea și prioritatea acestei cercetări.

**Scopul.** Determinarea rolului formelor cronice de tuberculoza pulmonară în epidemiologia contemporană a tuberculozei.

**Material și metode.** Au fost luați în supraveghere toți 205 bolnavi cu forme cronice de tuberculoză pulmonară, care au fost la evidență în anul 2007: mun. Chișinău – 101, mun. Bălți – 27, raioane Ungheni – 16, Hîncești – 20, Ialoveni – 17, Florești – 7, Nisporeni – 8, Ștefan Vodă – 9. Bolnavii au fost repartizați în 3 grupe: grupa IA de dispensar – 54 de bolnavi, grupa IB – 40 de bolnavi și IC – 111 bolnavi. Au fost determinate rezultatele supravegherii acestor 205 bolnavi.

Au fost luați în evidență 70 de bolnavi cu forme cronice, depistați în anul 2008 (21- din gr. IA, 14 – din gr. IB, 35 – din gr. IC) și 73 bolnavi, depistați în anul 2009 (25- din gr. IA, 19 – din gr. IB, 29 – din gr.

IC) cu scopul studierii dinamicii completării contingentelor bolnavilor cu forme cronice.

Au fost examinate 381 persoane din contact cu 212 bolnavi cu forme cronice de tuberculoză.

Metodele de investigație au inclus examenul clinic și imagistic (inclusiv microradiografia, radiografia și tomografia cutiei toracice), microbiologic (bacterioscopie și cultură), testarea tuberculinică, alte investigații de laborator și instrumentale. Pentru prelucrarea materialului au fost utilizate metode statistice  $\chi^2$ , criteriul "t" Student et al.

**Rezultate și discuții.** În anul 2007 în teritoriile examinate au fost în evidență 1906 bolnavi cu toate formele de tuberculoza pulmonară, din ei 205 bolnavi cu forme cronice. Repartizarea bolnavilor pe teritorii este oglindită în tabelul 1.

Tabelul 1

**Ponderea bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză pulmonară în teritoriile examinate**

Teritoriu	Numărul total a bolnavilor evidențiați		Numărul bolnavilor cu forme cronice	
	abs	%	abs	%
Mun. Chișinău	981	100,0	101	10,3
Mun. Bălți	238	100,0	27	11,3
R-nul Ungheni	229	100,0	16	7,0
R-nul Hîncești	138	100,0	20	14,5
R-nul Ialoveni	110	100,0	17	15,5
R-nul Florești	86	100,0	7	8,1
R-nul Nisporeni	77	100,0	8	10,4
R-nul Ștefan Vodă	47	100,0	9	19,1
Total	1906	100,0	205	10,8

Numărul total al bolnavilor cu forme cronice a tuberculozei din teritoriile sus numite în anul 2007 a alcătuit 205 (10,8%) bolnavi. Diferența în ponderea bolnavilor cu forme cronice în teritoriile examinate a fost de la 7,0% până la 19,1%. Această situație după opinia noastră oglindește nivelul atitudinii și conlucrării specialiștilor din teren cu această categoria de bolnavi.

Au fost determinate sursele de formare a contingentelor de bolnavi cu forme cronice de tuberculoză pulmonară. Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

**Sursele formării contingentelor bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză pulmonară**

Sursele formării	Tip pacient	Numărul bolnavilor	
		abs.	%
Grupa IA	Caz nou	33	16,1
	Recidivă	21	10,2
Grupa IB	Eşec terapeutic	23	11,2
	Abandon	17	8,3
Grupa IC	Caz cronic	111	54,1
Total		205	100,0

Datele din tabelul 2 ne mărturisesc, că sursa principală pentru formarea contingentelor bolnavilor cu forme cronice sunt bolnavii care au urmat tratament anterior. Ei au alcătuit 83,9%. Bolnavii, caz nou, au alcătuit 16,1%. Cunoscând sursele de formare a acestor contingente se poate activ de influențat asupra numărului lor. Așa dar, atenția principală poate fi îndreptată spre organizarea adecvată a tratamentului și micșorarea cazurilor de abandon. În același timp este necesar de efectuat depistarea precoce a tuberculozei. Prin organizarea corectă a tratamentului și depistării numărul bolnavilor cu forme cronice poate fi și mai mic.

Distribuirea bolnavilor cu tuberculoză cronică pulmonară după formele clinice în anul 2007 sunt prezentate în tabelul 3.

Conform datelor din tabelul 3 se observă, că la

majoritatea bolnavilor cu forme cronice a fost stabilită tuberculoza fibro-cavitară (90,2%). În gr. IA și gr. IB toți bolnavii au fost cu această formă. În grupul IC 16 bolnavi au fost cu tuberculoza infiltrativă. Tuberculoza infiltrativă nu este formă cronică după caracterul procesului, dar conform fișierului de dispensar, bolnavii cu această formă după două eșecuri de tratament trebuie transferați în grupa IC, ca caz cronic. Aici trebuie de subliniat diferența în definiții a bolnavilor cu forme cronice și caz cronic. Bolnavii cu forme cronice a procesului tuberculos, sunt cei, care se caracterizează printr-o evoluție cronică manifestată prin schimbul perioadelor de acutizare și remisie. Acești bolnavi pot fi evidențiați în fiecare grupă de dispensar. Caz cronic este bolnavul cu eșec terapeutic repetat care necesită supravegherea în grupa IC de dispensar pentru tratament cu preparate din grupa de rezervă sau pentru terapia simptomatică sau de susținere.

A fost studiată ponderea drogrezistenței la bolnavii cu forme cronice, care este prezentată în tabelul 4.

Sensibilitatea MBT la preparatele antituberculoase a fost determinată la 138 (67,3%) din 205. Drogrezistența sumară din numărul bolnavilor examinați a fost stabilită la 117 (84,8%) din 138. La 21 (15,2%) bolnavi MBT au fost sensibilă la toate preparatele. Din 117 bolnavi cu MBT rezistentă, monorezistența s-a observat la 17 (12,3%), polirezistența – la 16 (11,6%) și multidrogrezistența – la 84 (60,9%).

În diferite grupe de bolnavi ponderea rezistenței a fost diversă, în deosebi ponderea multidrogrezistenței. Așa dar, în grupa IA ponderea multidrogrezisten-

Tabelul 3

**Formele clinice a tuberculozei la bolnavii cu forme cronice din anul 2007**

Forme clinice	Gr. IA		Gr. IB		Gr. IC		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
TB-fibro-cavitară	54	100,0	40	100,0	91	82,0	185	90,2
TB-infiltrativă	-	-	-	-	16	14,4	16	7,8
TB-diseminată	-	-	-	-	4	3,6	4	2,0
Total	54	100,0	40	100,0	111	100,0	205	100,0

Tabelul 4

**Ponderea drogrezistenței la bolnavii cu forme cronice de tuberculoză**

Caracterul drogrezistenței	Gr. IA		Gr. IB		Gr. IC		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Sensibil	11	45,8	2	6,5	8	9,6	21	15,2
Monorezistență	2	8,3	7	22,6	8	9,6	17	12,3
Polirezistență	5	20,8	5	16,1	6	7,2	16	11,6
Multidrogrezistență	6	25,0	17	54,8	61	73,5	84	60,9
Total la care a fost determinată rezistența	24	100,0	31	100,0	83	100,0	138	100,0
Datele lipsesc	30	55,5	9	22,5	28	25,2	67	32,7
Total	54		40		111		205	



Tabelul 5

**Rezultatele finale a supravegherii bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză pe parcursul a trei ani**

Bolnavi cu forme cronice	Au fost în evidența în anul 2007		Vindecați		Decedați		Plecați		Evidența în gr. IB		Evidența în gr. IC	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Total	205	100,0	17	8,3	82	40,0	4	2,0	23	11,2	79	38,5

ței a alcătuit 25,0%, în grupa IB – 54,8%, sau de 2,2 ori mai mult, în grupa IC – 73,5%, sau de 2,9 ori mai mult decât în grupa IA.

Au fost evaluate rezultatele supravegherii bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză pe parcursul a trei ani. Datele sunt prezentate în tabelul 5.

Așa dar, în termen de 3 ani, numărul bolnavilor din cohortă s-a micșorat de la 205 bolnavi până la 102 (de 2 ori). Numărul decedaților a alcătuit 82 bolnavi, 17 s-au vindecat, 28 au abandonat tratamentul și 78 – prelungesc tratamentul conform strategiei DOTS Plus și scheme individuale. Efect pozitiv în rezultatul tratamentului și evidenței este foarte scăzut. Corespunzător, micșorarea principală a numărului bolnavilor din cohortă a avut loc din contul bolnavilor decedați. Din 23 bolnavi care au rămas în evidența în grupa IB de dispensar 3 bolnavi în prezent prelungesc tratamentul pe schema DOTS Plus, unul - pe schemă individuală, 19 bolnavi au abandonat tratamentul. Din 79 bolnavi care au rămas în evidență în grupa IC, 20 în prezent prelungesc tratamentul pe schema DOTS Plus, 31 - pe schemă individuală, 28 – au abandonat tratamentul.

A fost studiată separat grupa bolnavilor cu tuberculoză infiltrativă, care erau sub supraveghere în grupa IC. Pe parcursul a 3 ani de evidență din 16 bolnavi 8 (50,0%) au decedat, 5 (31,2%) – prelungesc tratament, 2 (12,5%) - vindecat, 1 (6,3%) - abandon. Se poate de constatat cu probabilitate înaltă că rezultatele supravegherii bolnavilor cu tuberculoză infiltrativă din grupa IC nu se diferențiază de cei bolnavi cu tuberculoza fibro-cavitară și se caracterizează cu mortalitate înaltă și cu eficacitate scăzută.

Au fost studiate 82 cazuri de decese din 205 bolnavi examinați. Causă nemijlocită a decesului era tuberculoza în 77 (93,9%) cazuri, alte cauze a decesului a fost - 5 (6,1%). După un an de evidență au decedat 23 (28,8%) bolnavi, după 2 ani de evidență – 28 (34,2%), după 3 ani – 31 (37,8%). În același timp cea mai înaltă pondere a deceselor în primul an de supraveghere a avut loc printre bolnavii din grupa IA (62,5%) comparativ cu grupa IB (30,8%), și cu grupa IC (8,9%), corespunzător de 2 și 7 ori mai mare. Datele obținute mărturisesc despre rolul depistării precoce în dezvoltarea proceselor avansate cu pronostic nefavorabil.

După cum a fost menționat mai sus, numărul bol-

navilor cu forme cronice de tuberculoză în cohortă s-a micșorat. În același timp, numărul total al bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză din teritoriile sus numite s-a mărit din contul bolnavilor luați în evidență în anii 2008 și 2009.

La începutul anului 2008, la 176 bolnavi din cohorta supravegheată s-au adăugat încă 70 bolnavi (21 – din gr. IA, 14 – din gr. IB, 35 – din gr. IC), din care 6 s-au vindecat și 35 au decedat pe parcursul anului. Așa dar la sfârșitul anului numărul total al bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză în teritoriile examinate a alcătuit 205.

Pe parcursul anului 2009 numărul bolnavilor (205) cu forme cronice s-a micșorat până la 180 din contul bolnavilor vindecați și decedați. La 180 bolnavi s-au adăugat 73 bolnavi (25 - din gr. IA, 19 – din gr. IB, 29 – din gr. IC), din care 25 au decedat pe parcursul anului, 3 bolnavi s-au vindecat. La sfârșitul anului numărul total al bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză în teritoriile examinate a alcătuit 225.

Așa dar, numărul total al bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză din teritoriile date în termen de 3 ani esențial nu s-a schimbat.

Au fost examinate persoanele din contact cu bolnavii cu forme cronice de tuberculoză pulmonară și bolnavii caz nou. Pentru determinarea pericolului epidemiologic a acestor bolnavi a fost determinată incidența tuberculozei la persoanele din contact.

Au fost luați în evidență 381 de persoane care s-au aflat în contact cu 212 bolnavi cu forme cronice de tuberculoză pulmonară. Numărul mediu de contactați la un bolnav era 1,8.

Consideram că numărul contactărilor la un bolnav cronic și caz nou a fost insuficient. Cercetarea ulterioară a demonstrat că nu toate persoanele din jurul bolnavilor de tuberculoză sunt înregistrate și examinate ca contactă.

Din numărul total al contactărilor cu bolnavii prim depistați, adulții constituie 70,2% și copiii – 29,8%. Din numărul total al contactărilor cu bolnavii cu forme cronice, adulții constituie 283 (74,3%) și copiii – 98 (25,7%). Majoritatea persoanelor (94,5%) din contact cu bolnavii caz nou au fost în contact cu rudele apropiate. În cercul contactărilor n-au fost incluși vecinii, prietenii, conlucrătorii.

În timpul supravegherii contactărilor cu bolnavii

cronici s-au îmbolnăvit de tuberculoză 9 persoane. Din numărul persoanelor îmbolnăvite din contact rudele apropiate a alcătuit 88,9 % (contact familiar). Forme clinice la persoanele îmbolnăvite din focare cu bolnavii cronici au fost următoarele: tuberculoză nodulară – 2 (22,2%), tuberculoză infiltrativă – 6 (66,7%), pleurezie tuberculoasă – 1 (11,1%). Majoritatea bolnavilor erau cu forme clinice limitate. Din 9 bolnavi – 3 (33,3%) eliminau *M.tuberculosis*. Toți bolnavii au fost depistați pe parcursul primului an de supraveghere.

Incidența contactilor cu bolnavi cu forme cronice a constituit 2362,2 la 100.000 și în comparație cu incidența populației din teritoriile date a fost de 19,7 ori mai înaltă ( $p < 0,05$ ). Astfel, bolnavii cu forme cronice de tuberculoză prezintă un pericol epidemiologic important pentru populație, și luând în considerație frecvența înaltă a rezistenței la preparatele antituberculoase necesită o atenție deosebită.

### Concluzii

1. Bolnavii cu forme cronice a tuberculozei pulmonare alcătuiesc o parte destul de impunătoare printre toate contingentele de bolnavi cu tuberculoză pulmonară, și în ansamblu pondera lor ajunge la 10,8%. În teritorii diferite ea deviază de la 7,0% până la 19,1%, care este legată de organizarea calității depistării și tratării bolnavilor de tuberculoză.

2. Sursele formării contingentelor bolnavilor cu forme cronice a tuberculozei sunt bolnavii din grupă IA - (26,3%), IB – (19,5%), IC – (54,1%).

3. Bolnavii caz nou alcătuiesc 16,1% (din grupa IA), ceilalți în trecut au urmat tratament antituberculos: 10,2% - recidive (din grupa IA), 11,2% - eșec terapeutic, 8,3% - întreruperea tratamentului (din grupa IB) și 54,1% - cazuri cronice (din grupa IC).

4. La bolnavii cu formă cronică de tuberculoză eliminatori de micobacterii s-a observat un nivel înalt de rezistență la preparatele antituberculoase (84,8%), printre care multidrogrezistența la 60,9% din bolnavi.

5. Pe parcursul a trei ani de supraveghere după cohorta bolnavilor cu forme cronice a tuberculozei s-a constatat micșorarea ei de la 205 până la 102 bolnavi, sau de 2 ori. Au decedat 82 (40,0%). 17 bolnavi (8,3%) s-au vindecat. Așa dar, micșorarea contingentului acestor bolnavi în special s-a petrecut din contul deceselor, deoarece rezultatul pozitiv al tratamentului este foarte jos. Este necesar de menționat, că la bolnavii cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, care au fost incluși în grupa IC, rezultatul tratamentului nu s-a deosebit de bolnavii cu tuberculoză fibro-cavitară.

6. Numărul contingentului de bolnavi cu forme cronice de tuberculoză pe parcursul anilor de supraveghere practic nu s-a schimbat (205 – în anul 2008,

205 – în 2009 și 225 – în anul 2010), deoarece numărul decedaților și tratați permanent se adăugau din contul formării noi a formelor cronice din grupele de dispensar IA, IB, și IC.

7. Numărul mediu de contactați, 1,8 persoane la un bolnav cu formă cronică de tuberculoză este insuficient și nu oglindește situația reală în focarele de tuberculoză, deoarece în 94,0% este contactul familiar. Este necesar de lărgit considerabil numărul contactaților examinați din contul rudelor îndepărtate, vecini, prieteni, colaboratori de serviciu.

8. Nivelul înalt al incidenței la contactații (2362,2 la 100 000) cu bolnavii cu forme cronice de tuberculoză, fiind prezentă la majoritatea din ei rezistența medicamentoasă a *M.tuberculosis*, ne dictează necesitatea de a efectua măsuri țintite și strict controlate în focarele de tuberculoză.

### Bibliografie selectivă

1. The Global Plan to Stop TB 2006-2015. Actions for life. Towards a world free of tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006.

2. Ерохин В.В. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России, ее особенности и некоторые нерешенные вопросы* // Al IV-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”. Chișinău, 2009;5-6.

3. Яворский К.М., Емельянов О.С., Дегтярев В.П., Куницкий Е.М., Болотникова В.А., Брумари А.Г., Романович К.В. *Медико-социальный статус больного легочным туберкулезом и их эпидемиологическая опасность для лиц из семейного окружения Республики Молдова*//Центрально-Азиатский медицинский журнал. 2006;5:284.

4. Гарифуллин З. Р. *Оптимизация хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя*//Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2007;6:9-13.

5. Гиллер Д.Б., Асанов Б.М., Гиллер Г.В. и др. *Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего туберкулеза легких*// Туберкулез и болезни легких, 2010;5:52-59.

6. Иванова Л.А. *Иммунокорекция в комплексной терапии хронического деструктивного туберкулеза легких*// Проблемы туберкулеза, 1994;3:16-19.

7. Иванова Л.А. Цеймах Е.А., Зимонин Ц.Е. и др. *Случай успешного применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью*// Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2008;3:3-9.

8. Crudu V. *Supravegherea rezistenței antituberculoase*

se. Republica Moldova - anul 2006, studiu național. Chișinău, 2009; 141 p.

9. Омельчук Д.Е., Иванов И.В. *Эффективность экстраплевральной торакопластики с перевязкой каверны при фиброзно-кавернозном туберкулезе*// Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2010;6:64-66.

10. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Докторова Н. П. *Критерии оценки эффективности химиотерапии в противотуберкулезном стационаре* // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2007;6:13-17.

11. Z. Kilikastan, F. Ozturk et al. *Succesus of re-treatment regime and influencing factors in patients with tuberculosis*//Europ. Resp. J., 2004;28:48:39-69.

12. Сельцовский П.П., Кочеткова Е.Я., Сот И.М. *Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Москве в конце XX – начале XXI века*//Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2005;8:10-14.

13. Шилова М. В., Гавриленко В. С., Хрулева Т. С. *Тактика диспансерного наблюдения пациентов противотуберкулезных учреждений*//Проблемы туберкулеза, 2001;6:6-11.

### Rezumat

A fost remarcat că numărul bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză constituie 10,8% dintre numărul total al bolnavilor. Au fost studiate sursele de formare a acestor contingente de bolnavi, forme clinice, caracteristica microbiologică, drogrezistența micobacteriei, riscul epidemiologic al acestor bolnavi. A fost determinat că în termen de 3 ani cohorta bolnavilor cu forme cronice s-a micșorat de la 205 pînă la 102 (de 2 ori). Numărul deceselor a alcătuit 82, numărul bolnavilor cu vîndercare – 17, au abandonat tratamentul – 28, 78 – prelungesc tratamentul pe DOTS Plus, ori pe schemă individuală. E necesar perfecționarea metodelor de depistare, monitorizare și organizare a tratamentului bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză.

### Summary

#### Roul of the patients with chronic forms of pulmonary tuberculosis in actual epidemiology

It was determined the frequency of the patients with chronic forms among contingents (10,8%). There were studied the formation sources of the patients quotas with chronic pulmonary tuberculosis forms. The clinical and bacteriological symptoms were observed for the patients with chronic forms of pulmonary tuberculosis and the epidemiological risk. It was determined that within the period of three years, the number of patients in the cohort decreased from 205 to 102 patients. of the initial The number of the deceased constituted 82 (40.0%) patients. 17 (8.3%) were cured. The monitoring and the treatment measures improvement will allow us to decrease the quota of the patients with chronic forms of pulmonary tuberculosis.

## ASPECTE DE MANAGEMENT AL DIAGNOSTICULUI MICROBIOLOGIC ȘI TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI MULTIDROGREZISTENTE

*D. Sain, V. Crudu, Lidia Râvneac, I. Haidarli, Galina Crivenco, Larisa Jurja, Tamara Tudos, N. Moraru, V. Țîmbalari, S. Ciobanu, Irina Marușceac, Liuba Nepoliuc, Anna Maximenco*  
Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

Pe parcursul ultimelor două decenii situația epidemică a tuberculozei (TB) a cunoscut o agravare semnificativă cu creșterea considerabilă a incidenței, prevalenței și mortalității prin această maladie. Această situație se urmărește în țările europene cât și în fostele republici sovietice. Situația epidemiologică a tuberculozei și în Republica Moldova continuă să fie nefavorabilă. În ultimii 20 de ani (1990-2009) incidența tuberculozei a crescut de la 49,2 la 116,0, iar mortalitatea de la 4,6 la 18,0 la 100.000 populație (*Figura 1*). Această creștere s-a produs în paralel cu agravarea situației epidemiologice, care se consemnează în majoritatea regiunilor globului [1, 3, 4]. Mai mult, în ultimii ani, de rînd cu creșterea incidenței globale și mortalității prin tuberculoză, se consemnează creșterea numărului de bolnavi, eliminatori de tulpini de bacili chimiorezistenți și a numărului de decese prin tuberculoza multidrogrezistentă [2, 5, 6]. La majoritatea cazurilor noi de tuberculoză, depistată în faza inițială a bolii și netratată încă, se produce chimiorezistența secundară a micobacteriei. Mecanismul formării rezistenței medicamentoase se poate lămuri prin “selecția” bacilului cu rezistență primară în rezultatul tratamentului neadecvat și mutației genomilor sub acțiunea preparatelor [5, 6]. Apariția chimiorezistenței la unele droguri antituberculoase complică considerabil problema tratamentului antituberculos, îndeosebi când din mai multe motive nu se face tratamentul complex de durată necesară sau se încalcă urmarea strictă a medicamentelor prescrise.

Pornind din cele menționate, actualmente un interes deosebit prezintă studierea gradului de răspîndire și caracterului rezistenței medicamentoase și elaborarea tacticii și combinațiilor medicamentoase optime în tratamentul acestei forme de tuberculoză. Deci, studierea rezistenței primare și secundare pe plan național este strict necesară la etapa actuală pentru cunoașterea dimensiunii acesteia, lărgirea gamei de antibiotice la care se va face testarea și corijarea schemelor de tratament.

**Scopul.** Studiarea structurii rezistenței medicamentoase în perioada 2007-2009, perfecționarea metodologiei de diagnostic microbiologic și eficientizarea tratamentului tuberculozei multidrogrezistente în baza elaborării regimurilor de tratament cu includerea preparatelor cu spectru larg de activitate antibacteriană.

**Material și metode.** *Obiectul cercetării:* tratamentul pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă conform regimurilor standarde și conform schemelor individualizate pentru cazurile cu co-morbidități.

*Metode de cercetare:* clinice, microbiologice, radiologice, clinico-biochimice, bronhologică, citologică, morfologică, explorări funcționale.

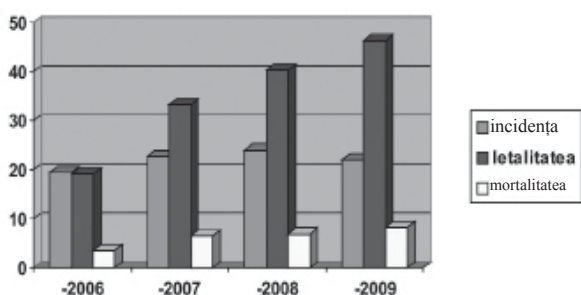


Figura 1. Incidența, letalitatea și mortalitatea prin TB MDR

**Rezultate și discuții.** Cunoașterea spectrului rezistenței antituberculoase la fiecare preparat în parte, are importanță majoră în sens practic pentru corijarea schemelor de tratament, cât și pentru estimarea necesităților și achiziționărilor de medicamente specifice.

Spectrul rezistenței antituberculoase primare în mare măsură este în funcție de schemele de tratament utilizate în tratamentul anterior al cazurilor de TB, de utilizarea pe larg a preparatelor specifice în sectorul sistemului medical public pentru tratamentul altor patologii, de comercializarea acestor preparate în farmacii private și utilizarea lor necontrolată. O importanță deosebită o are și calitatea acestor preparate.

Conform datelor prezentate de OMS referitor la rezistența antituberculoasă în 109 țări ale lumii, cel mai des se constată rezistență primară la izoniazidă (H) și streptomycină (SM), maxima constituind 31,7% și 28,0%, și media – 7,3% și 6,5% respectiv. Cel mai rar se produce rezistență primară la etambutol (EMB), maxima constituind 9,9% și media – 1,0%.

Rezistența achiziționată, de asemenea, se dezvoltă mai des la izoniazidă și streptomycină, maxima fiind 69,7% și 82,6%, și media – 29,7% și 15,0% respectiv. Cel mai rar apare rezistența secundară la etambutol, maxima constituind 29,6% și media – 6,1%.

Analiza spectrului rezistenței la preparatele antituberculoase separat a demonstrat că rezistența primară către preparate a crescut de la an la an (Figura

2). În perioada 2007-2009 rezistența primară către preparate în parte se prezenta astfel: la izoniazidă – 29,2%, 33,8% și 30,6%; la rifampicină (RMP) – 19,5%, 24,8%, 23,6%; la etambutol – 15,1%, 18,4%, 17,8% și la streptomycină – 32,5%, 35,7% și 35,3%.

S-a consemnat producerea rezistenței mai frecvent la streptomycină și mai rar la etambutol. În medie pe parcursul a 3 ani rezistența primară la izoniazidă și rifampicină a constituit 31,4% și 22,8%, la etambutol – 17,2% și streptomycină – 34,6%. Monorezistență primară la preparatele antituberculoase s-a constatat la 326 (10,8%) de cazuri (Figura 3). Mai des monorezistența se înregistrează la streptomycină – 203 (6,7%) cazuri și cu mult mai rar la etambutol – 13 (0,4%) cazuri.

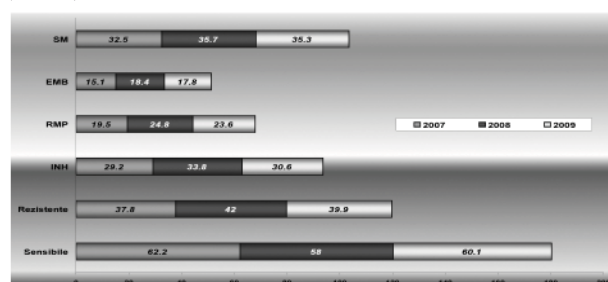


Figura 2. Rezistența antituberculoasă primară în perioada 2007-2009

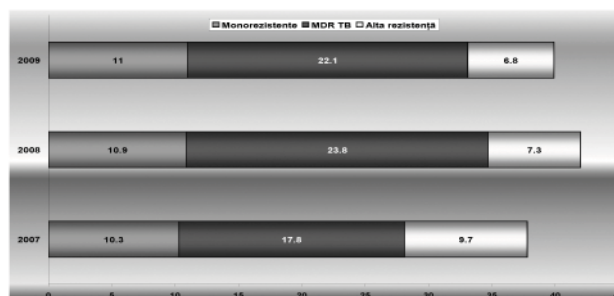


Figura 3. MDR, Poli- și Monorezistența primară în perioada 2007-2009

Rezistența secundară către preparate în perioada 2007-2009 a constituit: la izoniazidă – 62,1%, 67,6%, 73,0%; la rifampicină – 54,7%, 61,0%, 69,6%; la etambutol – 43,5%, 47,4%, 52,3% și la streptomycină – 62,9%, 67,9%, 73,3%. Cel mai frecvent s-a înregistrat rezistență secundară la streptomycină – 1739 (68,4%) cazuri și cel mai rar la etambutol – 1220 (48,0%) cazuri. În medie pe parcursul a 3 ani rezistența secundară la izoniazidă și rifampicină a constituit 68,0% și 62,2%. Monorezistența secundară la preparatele antituberculoase s-a constatat la 176 (6,9%) de cazuri. Mai frecvent monorezistența, de asemenea, se întâlnește la streptomycină – 93 (3,7%) cazuri.

Pe combinații de preparate, la 420 de cazuri (13,9%) s-a depistat rezistență primară către combinația INH+RMP+EMB+SM, la 198 (6,5%) de cazuri

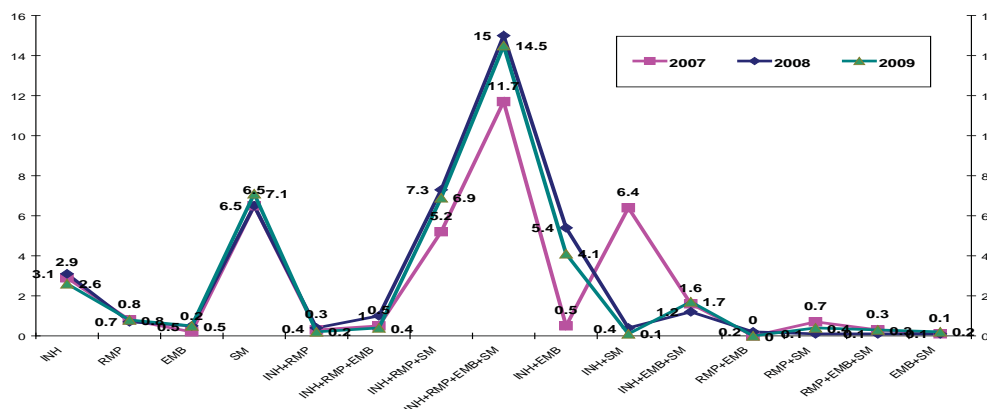


Figura 4. Spectrul rezistenței primare pe combinații de preparate

– către INH+RMP+SM, la 20 (0,7%) de cazuri – către INH+RMP+EMB și la 10 (0,3%) cazuri – către INH+RMP (Figura 4).

Rezistență secundară pe combinații de preparate, de asemenea, mai frecvent s-a depistat către combinația INH+RMP+EMB+SM – 1126 (44,3%) de cazuri, la 356 (14,0%) de cazuri – către INH+RMP+SM, la 24 (0,9%) cazuri – către INH+RMP+EMB și la 23 (0,9%) cazuri – către combinația INH+RMP.

Pe teritorii rezistența antituberculoasă primară la streptomycină s-a constatat în mun. Chișinău, teritoriile Cahul și Taraclia la fiecare al treilea pacient examinat, și în celelalte teritorii ale republicii la fiecare al 10-lea pacient.

Astfel, din datele expuse reiese, că la cazurile noi de tuberculoză, rezistența primară apare mai des în formă de multirezistență – 648 (21,4%), decât monorezistență – 326 (10,8%) sau polirezistență – 238 (7,9%). În formă de monorezistență mai frecvent se produce rezistența primară la streptomycină și multirezistență la combinația de preparate antituberculoase INH+RMP+EMB+SM. Rezistența secundară apare mai des în formă de multirezistență – la 1529 (60,2%) de cazuri; polirezistență – la 173 (6,8%) de cazuri și monorezistență în 6,9% de cazuri. Rezistența micobacteriei către streptomycină s-a constatat la fiecare al 4-lea pacient cu tuberculoză, caz nou și la fiecare al 2-lea pacient cu recidivă a tuberculozei.

În procesul de discuție la Comitetul de Recrutare au fost examinați 2071 pacienți, inclusiv cu scopul corecției tratamentului – 621 (30%). Pentru tratamentul DOTS Plus au fost recrutați 1065 (56,3%) de pacienți, inclusiv: caz nou – 552 (47,4%), abandon frecvent – 77 (6,6%), eșec terapeutic – 160 (13,7%), recidiva tuberculozei pulmonare – 238 (20,4%), tuberculoză cronică – 138 (11,8%). În supraveghere au fost 259 de pacienți baciliferi, internați pentru stabilirea diagnosticului și tratamentul antituberculos. Prin metoda culturală eliminarea micobacteriei a fost stabilită la 245 (94,6%) de pacienți și la 5,4% – a fost

pozitivă microscopia materialului patologic. Sensibilitatea micobacteriei la preparatele antituberculoase a fost testată la 100% de pacienți.

Repartizarea bolnavilor pe grupe de vârstă și sexe confirmă legitatea caracteristică pentru tuberculoză în ultimele decenii – majoritatea pacienților

(81,1%) este de sex masculin în vârstă până la 55 de ani (92,3%). 50,3% din eliminatorii de micobacterie sunt în vârstă de până la 35 de ani, inclusiv 19,2% – în vârstă de 18-25 de ani. Deci, 3/4 (72,8%) din baciliferi sunt de vârstă până la 45 de ani, populația care răspândește rapid infecția tuberculoasă, inclusiv rezistentă, în legătură cu flotația necontrolată. În contingente pe republică raportul bărbați/femei este de 4,38/1 (81,4% și 18,6%), pe când la pacienții supravegheați proporția este de 2,8/1 (73,7% bărbați și 26,3% femei). Majoritatea îmbolnăvirilor au fost depistate prin adresare la medicul de familie (86,1%) cu simptome caracteristice pentru patologia bronhopulmonară, iar 14,8% – prin adresare directă la ftiziopneumolog cu simptome de intoxicație tuberculoasă.

Patologia concomitentă (de fond) în îmbolnăvirile cu tuberculoză pulmonară a fost prezentă doar la 41,7% de pacienți, inclusiv la 29,0% și 12,7% – câte 2 și mai multe nozologii.

Conform datelor despre forma clinică a tuberculozei și evoluția procesului cu mult se deosebește de datele prezentate pe de o parte fiindcă evoluția asimptomatică a fost la 12,1% de pacienți, pe când forma torpidă (ușoară) ca tuberculoza nodulară a fost înregistrată numai la 3,3% de bolnavi. Pe de altă parte tuberculoza pulmonară unilaterală limitată a fost înregistrată la 18,7% de pacienți. Este de menționat că majoritatea pacienților (76,2%) anterior nu au fost supuși examenului radiologic.

Din analiza datelor prezentate reiese că tuberculoza pulmonară cu eliminarea micobacteriei este caracterizată de intoxicație tuberculoasă în 51,0% de cazuri, de tuse – 93,9% (preponderent umedă – 77,1%), de dispnee și modificări ale hemogramei – 62,6%.

Pentru tratamentul pacienților cu tuberculoză multirezistentă s-au stabilit anumite principii: regim cu 4-5 preparate sensibile; medicamente injectabile nu mai puțin de 6 luni, doze maxime conform masei corporale, tratament adecvat al efectelor adverse, tratament antituberculos pe parcursul a 18-24 luni.

Regimul de tratament aprobat de Comitetul Lumină Verde utilizat în cercetare: Cm, Eth, Z, Oflox., Cs,(PAS) faza intensivă în spital – 6 luni; Eth, Z, Oflox., Cs,(PAS) faza de continuare – 18 luni. În necesitate au fost elaborate regimuri de tratament anti-tuberculos individualizate.

Elaborarea regimurilor individualizate de tratament s-a făcut în baza antibiogrammei efectuată pentru medicamentele de linia I și II (H/R/Z/E/S/K/Eth/CS/Q/PAS) într-un Laborator Național de Referință și prevede o fază inițială empirică, până la sosirea antibiogrammei la medicamentele de linia I și II, apoi schema se adaptează în funcție de rezultatele antibiogrammei.

În faza intensivă se administrează 5-7 medicamente considerate cu eficiență. Schema va include un medicament injectabil (Sm, Ak, Km, Capreomicina), medicamentul injectabil se administrează zilnic până la conversia sputei în cultură, apoi cel puțin încă 6 luni după conversie, de preferință administrat zilnic. În faza de continuare se administrează pe cale orală 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată, pe toată durata tratamentului. Tratamentul se face în spital sau în Centrul Multidrorezistență până la conversia sputei prin cultură (minimum 2 culturi consecutive negative). Durata tratamentului este de 12-18 luni după conversia sputei în cultură. Tratamentul de ambulator se va continua obligator sub directă observare și dozele administrate vor fi maximele. Chimioterapia în cazurile de tuberculoză multidrorezistentă extrapulmonară este identică cu cea a tuberculozei pulmonare. În meningoencefalita cauzată de tuberculoză multidrorezistentă se indică preparate, care penetrează bine bariera hematoencefalică – R/H/Pz/Eth/Cs și Ak/Km/Cm, care pătrund bine în membranele meningiale inflamate.

De rând cu tratamentul conservator, tratamentul chirurgical este considerat drept parte componentă în schema complexă de tratament al tuberculozei multidrorezistente, deoarece prin intervenția chirurgicală sunt înlăturate sau limitate leziunile cavitare active și prin aceasta se previn complicațiile tardive. Regimul medicamentos în cazul intervenției chirurgicale trebuie să rămână neîntrerupt, cu excepția primelor 1-2 zile post-operatorii și după intervenția chirurgicală chimioterapia rămâne obligatorie ulterior pe un termen de 12-18 luni.

Dificultățile principale în administrarea și eficiența tratamentului sunt rezistența medicamentoasă cres-

cută la 8 și mai multe preparate, intoleranța medicamentoasă, tratamentul anterior cu preparate de linia a II, incomplianța la tratament și co-morbiditățile. Implementarea regimurilor și schemelor individualizate de tratament demonstrează superioritatea acestora în cazurile de ineficiență a regimurilor standarde (*Tabelul 1*).

Numărul bolnavilor externati a fost crescut până la 124, iar debacilarea s-a obținut la 87,0% din cazuri. Din pacienții, care au urmat tratament antituberculos în aa. 2007 și 2008, tratamentul pe parcursul a 24 de luni a fost administrat pentru 254 pacienți. Tratament soldat cu deces s-a consemnat la 26 (8,3%) cazuri, au abandonat tratamentul – 75 (29,0%) pacienți, vindecarea s-a reușit în 62,7% din cazuri. Având în vedere că rata succesului la bolnavii cu tuberculoza clasică este media pe republică de 62%, considerăm acest rezultat destul de satisfăcător.

Modificările regimurilor de tratament întreprinse au contribuit la micșorarea duratei tratamentului și concomitent la majorarea de 1,4 ori a numărului bolnavilor tratați. Având în vedere accelerarea debacilării și dinamica clinico-radiologică pozitivă esențială bolnavii au fost externati mai înainte de termenul de 6 luni stabilit de Comitetul Linia Verde.

### Concluzii

1. Prevalența rezistenței antituberculoase a crescut considerabil pe parcursul ultimilor 10 ani. Tuberculoza rezistentă s-a majorat în 2008 față de 1995 de 3 ori, iar tuberculoza multidrorezistentă – de 10 ori, inclusiv tuberculoza multidrorezistentă primară a constituit 19,4% în anul 2006 și 23,8% în anul 2008 și cea secundară a constituit 50,8% în anul 2006 și 67,8% în anul 2008. Cea mai înaltă prevalență a tuberculozei rezistente și multirezistente (primare și secundare) s-a constatat în municipiile Bălți, Chișinău și în penitenciare.

2. Perfecționarea schemelor standard DOTS Plus de tratament al tuberculozei multidrorezistente în conformitate cu faza procesului tuberculos, caracterul sensibilității micobacteriei și toleranței preparatelor antituberculoase de linia II, s-a rezultat cu lărgirea criteriilor de includere în cohortă și majorarea numărului de cazuri tratate de la 19,1% la 63,4%.

3. Implementarea schemelor individualizate de tratament complex al tuberculozei multidrorezistente și diferențierea regimurilor de tratament a influențat pozitiv numărul pacienților externati, care a

Tabelul 1

**Eficacitatea chimioterapiei antituberculoase DOTS Plus (abs/%)**

Ani indici	Total	Durata spitalizării (zile/pat)	bK abs	Debacilare
2007	85	206	85	65/76,5±4,62
2008	115	170	115	87/75,6
2009	124	152	108	87,1

crescut de la 85 până la 124, iar durata spitalizării s-a micșorat de la 206 la 152 zile/pat cu micșorarea costului cazului tratat de la 79 722 lei la 58 824 lei.

#### Bibliografie selectivă

1. Bong, Jay H.Kim, *Tuberculosis mortality and Morbidity Associated with Occupation in the United States*. 40620: Tuesday, november 14, 2000-Baard 9.
2. Haidarli I, Botnaru V., Sain D., Țîmbalari V., Tudor Elena, Popa V. *Caracteristica deceselor prin tuberculoza multidrogrezistentă în Republica Moldova*. Conferință științifică consacrată 80 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Culegere de articole. Chișinău, 2011, 15-23.
3. Raviglione M.C., Kochi A., Dolin D.J., *Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000*. Bull.WHO, 2000; 72: 213-20.
4. Udwardia Z., Almeida D., Rodrigues C. *Fluoroquinolone resistant tuberculosis in Bombay. Germany*. Intern.J.Tuberc. and Lung Dis. 2001; 5(11), suppl.1: 79-80.
5. World Health Organization. *The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. Report No: 4. World Health Organization Document. 2008; WHO/HTM/TB/2008.394: 1-120.
6. Петренко В., Черенько С. *Современные методы лечения химиорезистентного туберкулеза*. Науч. докл. ИФП. Киев, 2002: 7 с.

#### Rezumat

S-a examinat bacteriologic 2054 de pacienți și înregistrați drept rezistență achiziționată, sau secundară - 1044 (50,8%) de cazuri. Din 825 de cazuri noi (anul 2006) multirezistența primară a constituit 19,4%; 23,8% și 22,1% în anii 2008 și 2009. Datele obținute demonstrează, că prevalența tuberculozei rezistente a crescut în anul 2006 față de 1995 de 3 ori, iar tuberculoza multidrogrezistentă - de 10 ori. Au fost supravegheați 259 de eliminatori de micobacterie rezistentă. Prin metoda culturală eliminarea micobacteriei a fost stabilită la 245 (94,6%) de pacienți și la 5,4% - a fost pozitivă microscopia materialului patologic, sensibilitatea micobacteriei fiind testată la 100% de pacienți. Au fost utilizate regimuri și scheme individualizate de tratament al tuberculozei multidrogrezistente și s-a obținut scăderea duratei spitalizării de 1,35 ori, sporirea numărului de pacienți tratați de 1,46 ori și creșterea eficienței tratamentului cu 10,6%.

#### Summary

##### Aspects of management of multidrug resistant tuberculosis diagnosis and treatment

2054 patients was examined bacteriologically and recorded as acquired resistance, or secondary - 1044 (50.8%) cases. Of 825 new cases (2006) - resistant primary was 19.4%, 23.8% and 22.1% in 2008 and 2009. Data demonstrate that the prevalence of resistant TB has increased in 2006 compared to 1995 3 times, and multidrug resistant tuberculosis - 10 times. Was supervised resistance micobacterie eliminator 259. By culture method eliminating mycobacterium was set to 245 (94.6%) patients and 5.4% - pathological material was positive microscopy, the sensitivity of mycobacterium were tested at 100% of patients.

Schemes were used and individualized treatment regimens of tuberculosis and multidrug resulted in decreases in hospital length of 1.35 times increase in the number of patients treated by 1.46 times and increased efficiency treatment by 10.6%.

## MANAGEMENTUL ACTIVITĂȚII STAȚIONARELOR DE FTIZIOPNEUMOLOGIE ÎN CADRUL REALIZĂRII PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL ȘI PROFILAXIE AL TUBERCULOZEI PENTRU ANII 2006-2010 ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*N. Nalivaico*

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

**Obiective.** Evaluarea activității staționarilor de Ftiziopneumologie din republică, aprecierea eficacității chimioterapiei antituberculoase standardizată de scurtă durată DOTS conform categoriilor bolnavilor de tratament.

**Materiale și metode.** Au fost analizate rapoartele statistice anuale nr 30 - sãn „Privind activitatea instituțiilor medico-sanitare, anexa nr. 1 „Privind activitatea de staționar a instituției medico-sanitare”, darea de seamă anuală nr. 33 - sãn „Privind bolnavii de tuberculoză”, a fost evaluată eficacitatea chimioterapiei antituberculoase standardizată de scurtă durată DOTS conform categoriilor bolnavilor de tratament din staționarile de Ftiziopneumologie din republică.

**Rezultate și discuții.** În conformitate cu ordinul MS RM nr. 693 din 13.10.10 „Cu privire la aprobarea Nomenclatorului instituțiilor medico-sanitare publice” în republică sunt aprobate 1170 paturi profil ftiziopneumologie, inclusiv în Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” - 300, Spitalul de ftiziopneumologie „Vorniceni” - 250 (activează - 110), Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie Chișinău - 375, Departamentul Ftiziopneumologie în mun. Bălți - 170 paturi. În raionul Soroca sunt desfășurate - 30, Hîncești - 25, Florești - 20 paturi profil ftiziopneumologie. Odată cu finisarea reconstrucției blocului 2 al Spitalului Republican de Ftiziopneumologie Vorniceni capacitatea acestui staționar va fi de 360 de paturi. În anul 2010 gradul de asigurare a populației cu paturi profil ftiziopneumologic a alcătuit - 3,0 la 10000 locuitori.

De asistență spitalicească specializată în anul 2010 au beneficiat - 3412 pacienți cu tuberculoză evolutivă, inclusiv 199 copii (5,8%). Din numărul total (3412) de pacienți spitalizați 2088 (61,2%) au fost cu tuberculoză pulmonară evolutivă caz nou, din ei 1700 (49,8%) au fost baciliferi, au avut faza de destrucție - 1613 (47,3%).

Utilizarea fondului de paturi în staționările de Ftiziopneumologie a alcătuit în anul în 2010 - 307 zile/pat maturi având tendințe de micșorare în comparație cu anul 2005 - 350 zile /pat.

Durata medie de spitalizare a pacienților cu tuberculoză evolutivă în staționările de Ftiziopneumologie în ultimii 5 ani a variat de la 51,2 în anul 2005 până la 68,7 pentru maturi în anul 2010 având tendințe pozitive cu rulajul bolnavilor de un pat de spital în timpul anului de 4,3 și s-a micșorat esențial în comparație cu anul 2005 (6,8). Acest indice între staționările de Ftiziopneumologie republicane au alcătuit - 57,2 zile/pat, municipale - 92,4, secțiile raionale - 48,6 zile/pat.

În republică sunt desfășurate 105 paturi pentru tratarea copiilor (copii) cu tuberculoză evolutivă - 75 în Spitalul Clinic de Ftiziopneumologie mun. Chișinău și Bălți - 30 paturi. În aceste staționare s-au tratat 475 copii pe parcursul anului 2010. Durata medie de utilizare a patului a alcătuit 373 zile în an. Durata medie de spitalizare a alcătuit - 82,4 zile/pat cu rulajul bolnavilor pe un pat de spital în timpul anului de 4,3.

Letalitatea spitalicească a pacienților adulți cu tuberculoză evolutivă a sistemului respirator a alcătuit 4,4 față de 6,6 în 2009. Letalitatea spitalicească a copiilor cu tuberculoză evolutivă a sistemului respirator a alcătuit 0,6 în 2009, în 2010 nu a fost înregistrat nici un caz de deces.

În anul 2010 în cadrul staționarelor de Ftiziopneumologie au fost aplicate schemele standardizate DOTS la 2941 de pacienți, inclusiv la 2003 - categoria I (caz nou cu frotiu pozitiv cu implicare parenchimotoasă extinsă), la 827 - categoria II (recăderi, tratament după recidive, întrerupere) și la 111 pacienți - categoria III (caz nou cu frotiu negativ) cu o durată integrală de tratament în faza inițială (intensivă) de 70,0 zile/pat pentru categoria I, 71,1 zile/pat - categoria II și 52,2 zile/pat - categoria III.

A fost evaluată eficacitatea tratamentului antituberculos conform schemelor DOTS la 2585 pacienți tratați în staționările de Ftiziopneumologie. Astfel, 926 pacienți cu TB pulmonară, baciliferi, categoria I, la sfârșitul tratamentului în staționar au fost externați cu o ameliorare clinică și conversie a sputei la 767 pacienți sau 82,8%. Din 427 pacienți baciliferi tratați conform categoriei II DOTS conversia sputei a fost înregistrată la 269 pacienți sau 63,0%. Bolnavii cu procese TB pulmonare limitate cu frotiu (BAAR)

negativ (97) au primit standardizat în mediu 50 zile și au fost externați cu ameliorare esențială clinică pentru a continua faza de consolidare în condiții de ambulatoriu.

În staționările de Ftiziopneumologie subordonate MS sunt desfășurate 240 paturi pentru tratamentul pacienților cu TB MDR inclusiv Spitalul Republican de Ftiziopneumologie Vorniceni 110, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” - 50, Spitalul Clinic de Ftiziopneumologie mun. Chișinău și Departamentul Ftiziopneumologie Bălți câte 40 paturi. În cadrul acestor staționare în anul 2010 s-au tratat 705 față de 568 pacienți cu TB MDR în 2009, inclusiv scheme standardizate - 622 și 83 - scheme individuale conform Anexei 15 la ordinul MS RM nr.180 din 08.05.2007 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova” în cadrul PNCPT.

Conform categoriei I DOTS Plus (caz nou TB MDR), care nu au urmat anterior epizodului actual tratament antituberculos - 101 pacienți (cu o durată medie de 165,4 zile-pat), categoriei II (caz TB MDR tratat anterior numai cu preparate linia I) - 453(165,1 zile-pat) și categoria III - (caz TB MDR tratat anterior cu preparate linia II) - 151 pacienți (159,1zile/pat). La sfârșitul tratamentului în faza intensivă 569 (80,7%) pacienți au fost externați cu ameliorare clinică, 79 (11,2%) cu stare clinică staționară, ir 31 (4,4%) - cu agravare.

Din 705 pacienți baciliferi cu TB MDR la sfârșitul tratamentului a fost atinsă conversia sputei la 524 sau 74,3%. Motivele de bază a ineficienței tratamentului mai frecvent au fost - maladiile asociate, intoleranță la remediile antituberculoase, abandon al tratamentului, externați pentru încălcări grave a regimului spitalicesc. La 24 pacienți a fost stabilită XDR TB, 32 - au decedat pe fondul progresării tuberculozei MDR.

Analiza integrală a eficacității tratamentului bolnavilor cu TB evolutivă în staționările de ftiziopneumologie cu certitudine ne-a demonstrat prioritatea aplicării schemelor terapeutice standardizate DOTS și DOTS Plus, strategii recomandate de OMS, care a contribuit în ultimii ani la obținerea succeselor progresive în tratament în faza intensivă. Dar serviciul de ftiziopneumologie se confruntă cu un șir de probleme organizatorice în asigurarea eficacității tratamentului la etapa de ambulator: nu este organizat tratamentul strict supravegheat de către cadrele medicale în faza de continuare și este insuficient monitorizat de către ftiziopneumologi. Astfel, tratamentul direct observat (DOT) în condiții de ambulator în acești ani a variat de la 77% în 2005; 64,4% - 2006; 77,9% - 2007; 77,7% - 2008; până la 66,8% - 2009, iar în 2010 acest indice a fost de - 66,0%. Continuă să se mențină



mică ponderea ratei de succes a tratamentului - 53%, iar rata abandonului tratamentului a crescut cu 1,4%. Se menține înaltă ponderea formelor distructive din numărul cazurilor noi - 32,7% - ce demonstrează o depistare tardivă a tuberculozei.

Întreținerea sistemului de informație a managementului medicamentelor antituberculoase se efectuează la sfârșitul fiecărui trimestru prin examinarea și verificarea rapoartelor de evidență a medicamentelor antituberculoase de linia I și II în programul SIME TB. Ca rezultat are loc depistarea erorilor în raportare cu corectarea ulterioară a acestora pentru evidența corectă și managementul efectiv al medicamentelor.

Pentru optimizarea managementului medicamentelor antituberculoase de linia I și II este necesar:

- Optimizarea sistemului de evidență, înregistrare și raportare corectă și în termen stabilit a medicamentelor antituberculoase de linia I și II la nivel central și în teritorii.
- Respectarea cerințelor standard și corectitudinea completării formularelor, registrelor și fișelor de tratament la nivel central și în teritorii.
- Organizarea camerelor de păstrare a medicamentelor conform cerințelor în teritorii precum și a camerei de tratament a pacienților TB.
- Consumul rațional a medicamentelor antituberculoase conform schemelor standard de tratament ajustate la nivel național întru prevenirea expirării medicamentelor aflate în stoc în teritorii și la nivel central.

În scopul asigurării activităților de control al infecției tuberculoase în instituțiile medico-sanitare publice, au fost elaborate instrucții metodice și acte normative de rigoare în domeniul controlului infecției tuberculoase, care sunt aplicate în activitatea serviciului de ftiziopneumologie.

Astfel, Centrul pentru Politici și Analiză în Sănătate de comun cu Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” au fost editate în anul 2008 ghidurile „Controlul infecției în tuberculoză”, „Controlul tuberculozei în cadrul strategiei DOTS”, „Ftiziopneumologie”. La nivel național există în prezent un grup de lucru al MS în controlul infecției în tuberculoză.

Majoritatea staționarelor de ftiziopneumologie au deja un plan de control al infecției, există materiale care stau la baza dezvoltării planului controlului infecției (ghidul de control al infecției în tuberculoză, ghidul de control al infecțiilor nozocomiale). În cadrul cercetărilor științifice de la IFP a fost elaborat un algoritm de examinare a simptomatelor (bacteriologic, radiologic, clinic). La etapa actuală PNCT dispune de protocoale clinice și medicamente pentru inițierea promptă a tratamentului adecvat.

Pentru educația pacienților în prezent există

materiale informative, medicii, psihologii, asistentele medicale sunt orientați să contribuie la educarea pacienților. Au fost efectuate seminare și traininguri pentru medici, unde au fost instruiți în 3 ani 313 specialiști în domeniu.

Asigurarea continuității tratamentului pacienților cu tuberculoză prin extinderea prevederilor Ordinului comun al MS și CNAM nr. 437 din 29.11.2007 și 210-a din 13.12.07 „Cu privire la organizarea tratamentului bolnavilor cu tuberculoză caz nou și readmis nebaciliferi în condiții de ambulatoriu” asupra pacienților neasigurați și a celor care fac tratament în faza de continuare precum și a celor care urmează tratament în localități rurale. În contextul motivării pacientului cu tuberculoză este foarte important sporirea gradului de implicare a administrației publice locale în motivația pacienților aflați în tratamentul antituberculos.

Îmbunătățirea infrastructurii asistenței medicale spitalicești specializate și asigurarea unui control a infecției în staționar va fi realizată prin finisarea lucrărilor de reconstrucție a Spitalului de Ftiziopneumologie Vorniceni cu desfășurarea a încă a 250 de paturi profil ftiziopneumologie pentru tratamentul bolnavilor cu tuberculoză evolutivă, care va acoperi integral necesitatea de paturi în republică. Consolidarea bazei tehnico-materiale a serviciului de ftiziopneumologie de staționar se va efectua prin crearea condițiilor sanitaro-igienice optime de activitate în cadrul secțiilor și staționarelor de ftiziopneumologie, dotarea lor cu utilajul medical modern.

Se atestă o acumulare de pacienți cu tuberculoză, care nu pot fi încadrați în tratament antituberculos (rezistență extinsă, patologii asociate majore), absoluta majoritate a lor sunt din păturile social-vulnerabile. Se impune izolarea acestui contingent de pacienți de societate, prin desfășurarea paturilor sociale. Este necesar a dezvolta parteneriatul medico-social în asistența acestei categorii de pacienți, inclusiv prin suportul autorităților publice locale și ale asistenței sociale. Este important antrenarea structurilor guvernamentale și internaționale în acordarea îngrijirilor de sănătate.

Dezvoltarea serviciilor de reabilitare a pacienților cu tuberculoză, inclusiv reabilitarea copiilor. Este necesar de axat pentru anii următori pe problema optimizării activității instituțiilor de ftiziopneumologie de reabilitare medicală a copiilor, destinate reabilitării copiilor din focare.

Asigurarea cu cadre a serviciului de ftiziopneumologie și dezvoltarea resurselor umane poate fi înfăptuită numai prin atragerea în serviciu a tinerilor specialiști, creșterea prestigiului specialistului ftiziopneumolog, motivarea adecvată și crearea condițiilor optime pentru activitate.

În acest context este absolut necesară revizuirea funcțiilor statelor scriptice a ftizio pneumologilor. Continuarea dezvoltării abilităților și cunoștințelor personalului implicat în realizarea măsurilor de profilaxie și control a tuberculozei este absolut necesară pentru a implementa cu succes și a susține activitățile Programului.

### Concluzie

Activitatea serviciului de ftizio pneumologie este orientată la stabilizarea situației epidemice a tuberculozei în Republica Moldova și reducerii răspândirii infecției în societate. PNCT este bazat pe Strategia DOTS recomandată de OMS scopul principal căruia este: recunoașterea la nivel statal a infecției tuberculoase drept problemă prioritară a sănătății publice în Republica Moldova, formarea sistemului de susținere politică și de către stat. Consolidarea bazei tehnico-materiale a serviciului de ftizio pneumologie de staționar prin crearea condițiilor sanitaro-igienice optime de activitate în cadrul secțiilor și staționarilor de ftizio pneumologie, dotarea lor cu utilajul medical modern va contribui la asigurarea activităților de control al infecției tuberculoase, optimizarea eficacității chimioterapiei antituberculoase standardizată DOTS conform recomandărilor OMS

### Bibliografie selectivă

1. Baza de date a unității „Monitorizare și Evaluare a Programelor Naționale de Sănătate în cadrul Centrului Național de Management în Sănătate” anii 2009 – 2010.
2. Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova. – Ch. : S. n., 2007 (Î.S.F.E. - „Tipogr. Centrală”). – 132 p.

### Rezumat

A fost evaluată eficacitatea tratamentului antituberculos conform schemelor DOTS OMS la 2585 de pacienți. Astfel, 926 de pacienți cu TB pulmonară, baciliferi, categoria I, la sfârșitul tratamentului în staționar au fost externati cu o ameliorare clinică și conversie a sputei la 767 de pacienți sau 82,8%. Din 427 pacienți baciliferi tratați conform categoriei II DOTS conversia sputei a fost înregistrată la 269 din pacienți sau 63,0%.

### Summary

**The management of activity of the Phthisiopneumology hospitals in the implementation of the National Program of Control and Prevention of Tuberculosis for 2006-2010 in Republic of Moldova**

TB treatment efficacy was assessed according to WHO DOTS schemes in 2585 patients. Thus, 926 patients with pulmonary TB, bacilliform, Class I, at the end of treatment in hospital were discharged with clinical improvement and sputum conversion in 767 patients or 82,8%. Of 427 patients treated according to II DOTS category, the conversion of the sputum was recorded in 269 patients or 63.0%.

## ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В УКРАИНЕ

*Р. Процюк*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Ситуация относительно туберкулеза в Украине зависит от уровня экономики страны и от благополучия народа. Однако, если взять во внимание еще эпидемию ВИЧ-инфекции/СПИДа, то прогноз будет более пессимистичным. Большой проблемой является химиорезистентный туберкулез. В Украине первичная химиорезистентность составляет 20 – 30% в разных регионах, а вторичная – достигает 65 – 75% [10]. Это обусловлено тем, что до 2000 года обеспечение противотуберкулезными препаратами было недостаточным и пациентам проводилось лечение хаотично: одним – двумя препаратами вместо 4 – 5 химиопрепаратов.

Ухудшение ситуации по заболеваемости туберкулезом в Украине началось с 1992 года, что было обусловлено в первую очередь социально-экономическими трудностями, миграцией людей, ростом количества больных алкоголизмом, наркоманией и СПИДом. С начала 90-х годов XX столетия в Украине заболеваемость туберкулезом ежегодно увеличивалась на 5 – 7% в год. Поэтому ВОЗ в 1995 году, сделала акцент на том, что в Украине зарегистрирована эпидемия туберкулеза [7]. С 1992 года по 2005 год заболеваемость туберкулезом непрерывно росла и за этот период увеличилась в 2,4 раза (с 35,0 случаев на 100 тыс. населения в 1992 году до 84,1 случаев на 100 тыс. населения в 2005 году), когда определяли максимальный уровень этого показателя [3,5], а смертность увеличилась в 2,9 раз (с 8,7 случаев на 100 тыс. населения в 1991 году до 25,3 случаев на 100 тыс. населения в 2005 году) [7, 8]. Начиная с 2006 года, отмечается постепенное снижение этих показателей. В 2010 году заболеваемость туберкулезом составляла 68,4 случаев на 100 тыс. населения, что на 13,6 % меньше по сравнению с 2005 годом, а смертность снизилась на 65,6 % (с 25, 3 случаев на 100 тыс. населения в 2005 году до 16,6 случаев на 100 тыс. населения в 2010 году) или в 1,5 раза [9].

Следует отметить, что заболеваемость туберкулезом больше зависит от социально-экономических факторов, а смертность является больше медицинской проблемой. Значительная

часть смертности от туберкулеза обусловлена, во-первых, несвоевременным его выявлением (в основном запущенные, распространенные формы туберкулеза), во-вторых, ростом ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза и, в-третьих, распространением химиорезистентного туберкулеза в структуре больных.

Ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу в стране значительно способствует эпидемия ВИЧ/СПИДа. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в настоящее время является одной из главных проблем здравоохранения во всем мире, в том числе и в Украине. Число таких больных постоянно увеличивается. Это связано как с увеличением выявляемости ВИЧ-инфицированных, так и с неумывающимся уровнем распространения туберкулеза [ 1, 2, 11, 12].

Со времени выявления первого случая ВИЧ-инфекции в 1987 году и до 2010 года включительно в Украине официально зарегистрировано почти 182 тыс. случаев ВИЧ-инфицированных граждан Украины, в том числе 37 тыс. заболевших СПИДом и 21 тыс. случаев смерти от заболеваний, обусловленных СПИДом. В течение 2010 года зарегистрировано 20,5 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции (44,7 на 100 тыс. населения).

Общезвестно, что официальные данные не отображают реальные масштабы эпидемии ВИЧ/СПИДа в Украине, в частности действительное количество людей инфицированных ВИЧ. Только 28% или каждый четвертый из граждан, которые живут с ВИЧ в Украине, прошел тестирование на ВИЧ и знает свой ВИЧ-положительный статус.

Количество больных СПИДом ежегодно увеличивалась до 2006 года. В результате внедрения широкомасштабной антиретровирусной терапии в Украине за 2009 год впервые зарегистрировано снижение показателя заболеваемости СПИДом с 10,1 (4723 лиц) в 2006 году до 9,7 (4446 лиц) в 2009 году на 100 тыс. населения, зато в 2010 году, в сравнение с 2009 годом, этот показатель вырос до 12,8 (5861 лиц) на 100 тыс. населения. В последние годы в Украине отмечается рост количества ВИЧ-инфицированных лиц, выявленных по обращаемости в результате наличия клинических признаков заболевания. В 2010 году почти 26% подтвержденных случаев ВИЧ-инфекции были получены в результате исследования по клиническим показателям. Так, диагноз ВИЧ-инфекция и СПИД установлены одновременно у 2620 (45%) лиц из 5861 новых случаев СПИДа, зарегистрированных в течение 2010 года.

Наиболее распространенным СПИД-индика-

торным заболеванием в Украине, как и в предыдущие годы, остается туберкулез, который выявлен у 3609 из 5861 (61,6%) всех новых случаев СПИД-индикаторных заболеваний, в том числе у 1568 из 2620 (59,8%) среди впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа.

Смертность непосредственно от заболеваний, обусловленных СПИДом, стала реальной угрозой для тысяч ВИЧ-инфицированных. В 2010 году, от заболеваний обусловленных СПИДом, умерло 3096 человек, в том числе 19 детей.

Количество (распространенность) ВИЧ-инфицированных лиц, которые находятся под диспансерным наблюдением в Украине на 01. 01. 2011 года составляет более 110 тыс. лиц (242,0 на 100 тыс. населения), из них 14 тыс. с диагнозом СПИД (30,8 на 100 тыс. населения). Из 110 тыс. ВИЧ-инфицированных лиц, которые находятся под наблюдением, 56,0% составили мужчины, 44% - женщины, 81% ВИЧ-инфицированных лиц были жители города, а 19% - жители сельской местности.

Основным путем передачи ВИЧ-инфекции с 1995 года до 2007 года включительно был парентеральный, преимущественно при введении наркотических веществ инъекционным путем. С 2008 года отмечается ежегодный рост полового пути передачи инфекции. В 2010 году инфицирование ВИЧ половым путем зарегистрировано в 45% случаев, а парентеральным (при введении наркотических веществ) – 33,8%. Материалы эпидемиологического наблюдения свидетельствует о том, что новая волна инфицирования ВИЧ половым путем тесно связана с опасностью сексуального поведения потребителей наркотических средств инъекционно и их половых партнеров. Мировой опыт свидетельствует, что потребители инъекционных наркотических средств наиболее уязвимы к ВИЧ и распространения инфекции среди них происходит наиболее быстро. К группам населения с повышенным риском инфицирования ВИЧ также относятся женщины коммерческого секса, мужчины, которые имеют секс с мужчинами, заключенные и лица, которые находятся под следствием. Увеличение удельного веса гетеросексуального пути передачи и количества ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста способствовало постепенному увеличению количества детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.

Несмотря на постоянное увеличение количества женщин, у которых во время беременности диагностировали ВИЧ-инфекцию, уровень охвата антиретровирусной профилактикой в 2008 году

достиг 95,5%. Результатом этого стало значительное снижение показателя частоты передачи ВИЧ от матери к ребенку с 27,8% в 2001 году до 6,3% в 2008 году.

Риск развития туберкулеза у ВИЧ-отрицательных лиц, которые инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ), составляет 5-10% на протяжении всей жизни, тогда как у ВИЧ-положительных он составляет 10% в год, а в странах, которые развиваются, – 30-50%. В мире более 4 млн. больных туберкулезом ассоциированным с ВИЧ-инфекцией [13]. Туберкулез – это основная инфекция, которая убивает людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. По оценкам ООН, ежегодно это смертельное сочетание уносит 300-400 тыс. лиц. В последнее время сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза, все чаще встречается в странах Восточной Европы, в том числе и в Украине. По данным ЮНЕЙДС в 2010 году туберкулез был основной причиной смерти больных с ВИЧ/СПИДом. В случае сочетания туберкулеза и СПИДа смертность больных достигает 60-80%.

В последние годы в Украине одновременно развиваются эпидемии двух социально опасных болезней – туберкулеза и ВИЧ/СПИДа, которые часто поражают одни и те же группы населения (две болезни – один больной). Туберкулез, как наиболее распространенное оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции стал главной причиной заболеваемости и смертности у больных со СПИДом. ВИЧ-инфицированные – это почва, на которой развивается эпидемия туберкулеза. ВИЧ-инфекция является наиболее серьезным за последнее столетие фактором риска развития туберкулеза у лиц, инфицированным МБТ. Угроза сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции обусловлена тем, что почти каждый третий человек на Земле – носитель МБТ, то есть инфицирован, а в некоторых слаборазвитых странах инфицировано 80% и более населения. Лица, одновременно инфицированные микобактериями туберкулеза и ВИЧ, составляют особую группу риска. У лиц, инфицированных туберкулезом, ВИЧ-инфекция является причиной прогрессирования бессимптомной туберкулезной инфекции. Риск заболеть туберкулезом у ВИЧ-инфицированных в 20–30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных лиц. Частота туберкулеза значительно увеличилась в популяциях, где широко распространена ВИЧ-инфекция. Например, в некоторых странах Африки за последние 10 лет заболеваемость туберкулезом выросла в три раза и показатель составляет 300-400 и более случаев на 100 тыс. населения. Антитела к ВИЧ обнаружено у 70% больных туберкулезом.

У ВИЧ-инфицированного пациента при наличии инфицирования МБТ, последние ускоряют репликацию вируса, что в свою очередь, может привести к быстрому прогрессированию бессимптомной ВИЧ-инфекции к заболеванию СПИДом. В случае прогрессирования ВИЧ-инфекции иммунная система ослабевает и теряет способность поддерживать рост и распространение МБТ. В таких случаях чаще развиваются диссеминированные и внелегочные формы туберкулеза.

Высокая смертность больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ/СПИДом, обусловлены как тяжестью течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, так и несвоевременным выявлением тяжелых генерализованных форм. Одной из причин поздней диагностики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом является атипичное течение туберкулеза и клинические особенности ассоциированного заболевания. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулеза мало отличается но у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных лиц с преимущественным поражением легких. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез встречается у каждого третьего больного, протекает часто атипично, характеризуется склонностью к генерализации и поражению лимфатической системы [4, 6]. В 10-70% случаев имеют место внелегочные локализации туберкулеза, в первую очередь поражение внутригрудных и периферических лимфатических узлов (передней), перикардиты, плевриты, туберкулез головного мозга и менингеальных оболочек, почек, печени, селезенки и др. На сегодняшний день 90% случаев внелегочного туберкулеза у больных СПИДом выявляют посмертно при вскрытии трупов. Причем в 25% случаев вскрытие не производят, что свидетельствует о том, что значительное количество случаев ассоциированного заболевания не выявляется. Трудности своевременной диагностики туберкулеза обусловлены идентичной клинической симптоматикой обоих заболеваний. Значительная часть больных туберкулезом, которые инфицированы ВИЧ, не знают о своем другом заболевании, пытаются получить помощь в общих учреждениях здравоохранения и не достигают в этом ожидаемых результатов. В связи с этим отмечается значительное невыявление туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией /СПИДом.

Эпидемическая ситуация в Украине относительно туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, с каждым годом продолжает ухудшаться. За последние 10 лет заболеваемость активным туберкулезом, ассоциированного с ВИЧ/

СПИДом, выросла в 43,5 раз (с 0,2 случаев в 200 году до 8,7 случаев на 100 тыс. населения в 2010 году). Эффективность лечения туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ/СПИДом, значительно ниже, чем ВИЧ-отрицательных. Излечение туберкулеза достигается у 20-30% пациентов, у значительной части отмечается рецидив заболевания (до 20%), остальные пациенты умирают в течение 1-3 года как от прогрессирования туберкулеза, так и от присоединения других оппортунистических инфекций. Одной из причин низкой эффективности лечения больных туберкулезом, ассоциированного с ВИЧ/СПИДом, является высокая частота резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда, в том числе мультирезистентности. В таких случаях стандартные режимы химиотерапии, которые предусмотрены DOTS-стратегией, недостаточно эффективны. Лечение пациентов осложняется еще и тем, что у данной категории больных МБТ выявляют менее чем у половины заболевших из-за атипичного течения заболевания, а это затрудняет проведение химиотерапии с учетом чувствительности к противотуберкулезным препаратам. В терминальной стадии СПИДа терапия становится неэффективной и больные умирают от прогрессирования туберкулеза и осложнений, чаще от пневмоцистной пневмонии. Реальным путём улучшения эффективности лечения туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, является проведение антиретровирусной терапии (АРТ). В странах, где широко проводится АРТ, ВИЧ-инфицированных заболеваемость туберкулезом среди этого контингента ниже, а результаты лечения почти на 25% выше.

Рост смертности от туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ/СПИДом стремительно растет. За последние 6 лет смертность увеличилась в 3 раза (с 2,0 случаев на 100 тыс. населения в 2004 году до 6,0 случаев на 100 тыс. населения в 2010 году), как результат реактивации латентной микобактериальной инфекции.

Таким образом, в последние годы в Украине отмечается рост заболеваемости и смертности от туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Такая эпидемиологическая ситуация обусловлена тем, что налаженная система выявления туберкулеза недостаточно эффективна у ВИЧ-инфицированных лиц из-за атипичного течения сочетанного заболевания. Задержка диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц в значительной степени обусловлена недостаточными знаниями особенностей клинического течения туберкулеза у этих пациентов. Борьба с туберкулезом должна включать мероприятия по

борьбе с ВИЧ-инфекцией как могущественным фактором распространения туберкулеза, а борьба с ВИЧ-инфекцией должна включать мероприятия по борьбе с туберкулезом как одной из основных причин смерти ВИЧ-инфицированных. Национальная программа по туберкулезу и национальная программа по ВИЧ/СПИДу должны работать совместно с целью обеспечения людей, живущих со СПИДом, и больных туберкулезом высококачественной медико-санитарной помощью на все этапах.

Проблемы туберкулеза и ВИЧ/СПИДа взаимосвязаны и взаимозависимы, и требуют решения в трех направлениях: социальном, медицинском и юридическом. Также необходимым является решение проблемы на государственном уровне, но не в декларативных постановлениях и программах, а в комплексном подходе. Данные современной литературы и личный опыт убеждают нас в актуальности проблемы сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, которая вызвана эпидемией СПИДа, а также возможности побороть эпидемию туберкулеза в Украине.

#### Литература

1. ВІЛ – інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 35. МОЗ України. Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом. Київ, 2011.-62 с.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднанні захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію. МОЗ України. Київ.-2008.-80 с.
3. Процюк Р.Г. Сучасні проблеми туберкульозу, ВІЛ-інфекції та СНІДу. Вчені вищої школи України - селу. Праці міжнародної конференції 5-7 липня 2006. С.220 -231.
4. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД// Укр.пульмонолог.журнал. – 2007.- №4. – С. 9-13.
5. Процюк Р.Г. Сучасні проблеми епідемії туберкульозу в Україні: причини та шляхи її подолання. Здоров'я України. – 2008. - №16/17 –С. – 63-66.
6. Процюк Р.Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ – інфікованих та хворих на СНІД// Укр. пульмонолог.журнал. – 2009. -№2. – С.22-25.
7. Процюк Р.Г., Москаленко В.Ф., Петренко В.І. та ін..Туберкульоз, ВІЛ – інфекція/СНІД. Навчальний посібник. За редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка, професора Р.Г. Процюка. Київ «Медицина». – 2009. – 424.
8. Москаленко В.Ф., Петренко В.І., Процюк Р.Г., Донець Д.Г. Туберкульоз – актуальна проблема в Україні // Туберкульоз, легені хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2010. – №1. – с.8 -23
9. Петренко В.І., Процюк Р.Г., Процюк В.А.Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных // Интегрированный подход к проблемам

туберкулеза и ВИЧ-инфекции. II Международная научно-практическая конференция. Белоруссия. Гомель. 12-13 мая 2001. – С. 182 – 185.

10. Туберкулез в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2000-2010 роки). МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. – К., 2011. – 10с.

11. Фещенко Ю.И., Мельник В.М. Туберкулез и СПИД на Украине // Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения, г. Москва. – М. Медицина и жизнь, 2002. – С. 61-62.

12. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: Клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты/ Пробл. туб. – 2002. - №6. – С.30-33.

13. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing (WHO report 2006) Geneva: WHO, 2006.- 242 p.

#### Резюме

Эпидемическая ситуация относительно туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, в Украине с каждым годом продолжает ухудшаться. За последние 10 лет заболеваемость активным туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ/СПИДом, выросла в 43,5 раз (с 0,2 случаев на 100 тыс. населения в 2000 году до 8,7 случаев на 100 тыс. населения в 2010 году). Показатель смертности за последние 6 лет увеличился в 3 раза (с 2,0 случаев на 100 тыс. населения в 2004 году до 6,0 на 100 тыс. населения в 2010 году) как результат реактивации латентной микобактериальной инфекции.

#### Summary

##### Epidemic situation of tuberculosis associated with HIV-infection in Ukraine

The epidemiological situation regarding tuberculosis associated with HIV infection in Ukraine each year continues to deteriorate. Over the past 10 years, the incidence of active tuberculosis associated with HIV / AIDS has increased 43,5 times (from 0,2 cases per 100 thousand population in 2000 to 8,7 cases per 100 thousand population in 2010). The mortality rate for the last 6 years, increased 3-fold (from 2,0 cases per 100 thousand population in 2004 to 6,0 per 100 thousand population in 2010) as a result of reactivation of latent mycobacterial infection.

## DEPISTAREA TUBERCULOZEI LA COPII

*Valentina Vilc*

Catedra Pneumofiziologie,  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Tuberculoza la copii este o problemă extrem de importantă a sănătății publice atât pe plan mondial, cât și în Republica Moldova, prin incidența mare și

prin complicațiile grave pe care le determină și nu în ultimul rând prin costurile sociale extrem de mari pe care le induce. Republica Moldova se plasează printre țările din Europa cu cea mai înaltă incidență prin tuberculoză. Incidența prin TB la copii în Republica Moldova, în cadrul intervalul de vârstă 0-14 ani, a fost în creștere de la 12,7 în anul 2001 până la 33,2 în 2004; din anul 2005 este în continuă descreștere: de la 32,2 în anul 2006, până la 30,8 în 2007 și 25,4 în 2008, raportat la o sută de mii de locuitori.

Răspândirea rapidă, diversitatea formelor de tuberculoză, creșterea numărului pacienților cu forme extrapulmonare și tabloul clinic șters, reacția individuală a organismului pacienților în această maladie sunt principalele probleme din ultimul timp de diagnosticare și în special depistare precoce a tuberculozei [2, 3, 5]. La momentul actual există 2 metode de depistare a tuberculozei: activă – examinarea profilactică a copiilor din grupele cu risc fizic sporit și cea pasivă – depistarea copiilor la adresare în instituțiile medicale de profil general cu simptome caracteristice tuberculozei [4]. În ultimii 10 ani aproape în toate țările predomină metoda pasivă.

Cunoașterea factorilor care influențează infecție TB la copii sunt importante pentru a evalua transmiterea infecției în comunitate și pentru a adapta activitățile de control a tuberculozei. Pe primul loc până în prezent rămâne factorul epidemiologic – contactul cu bolnavii cu forme active de tuberculoză. Adultul bolnav de tuberculoză constituie rezervorul care infectează marea majoritate a copiilor contaminați [6]. Una dintre principalele cauze ale bolii la copii este profilaxia necontrolată și ineficientă a tuberculozei în grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire TB [1, 6, 8].

Pentru a forma o concepție științifică a problemei depistării tuberculozei la copii la momentul actual este necesar un studiu asupra contingentelor depistați în ultimii ani. Este necesară analiza surselor și căilor de îmbolnăvire, influența factorilor sociali și biologici, rolul rețelei generale și medicului de familie în perioada de formare a unui sistem integrat de control și profilaxie a tuberculozei.

Astfel, scopul acestui studiu este determinarea factorilor de risc în dezvoltarea tuberculozei la copii pentru optimizarea metodelor de depistare precoce și îmbunătățirea activităților de control al tuberculozei.

#### Obiectivele.

1. Determinarea eficacității depistării precoce a tuberculozei la copii.
2. Evaluarea factorilor de risc ce duc la dezvoltarea tuberculozei la copii.

**Materiale și metode.** A fost efectuat un studiu epidemiologic descriptiv integral în funcție de: loc – mun. Chișinău; timp - în perioada aa. 1994 – 2008;

persoană - 788 copii în vârstă 0 – 14 ani depistați primar cu tuberculoză activă. Colectarea datelor: extragerea datelor din documentația medicală, datele statisticii oficiale, anchetarea. În dependență de metoda de depistare a tuberculozei pacienții au fost repartizați în 2 loturi: I lot – 594 copii depistați prin metoda activă (examinare profilactică) și al II lot – 194 copii depistați prin metoda pasivă (prin adresare cu simptome caracteristice a tuberculozei). Diagnosticul tuberculozei a fost confirmat prin testarea tuberculinică, investigații bacteriologice și radiologice. A fost utilizată analiza discriminantă pentru determinarea factorilor de risc ce duc la dezvoltarea tuberculozei la copii. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat prin metode de analiză variațională, cu recurgerea la programele speciale (Microsoft Excel 2002 for Windows, versiunea Română, și/sau SPSS for Windows, versiunea 13.0). Au fost determinate valorile medii aritmetice și erorile standarde ale mediilor aritmetice ( $M \pm m$ ). Pentru estimarea veridicității diferențelor valorilor medii dintre grupe s-a utilizat criteriul „t” Student. Au fost considerate concludente diferențele cu probabilitatea de peste 95% ( $p < 0,05$ ).

**Rezultate obținute.** Începând cu anul 1994 incidența tuberculozei la copii în municipiul Chișinău a avut o tendință bine conturată de creștere de la 9,6 ‰ în anul 1994, la 96,5 ‰ în 2004, iar din 2005 se evidențiază o tendință de stopare și de reducere a incidenței la copii de la 68,9 ‰ în anul 2005, la 33,2 ‰ în 2008 (Fig. 1).

În perioada aa. 1994 – 2008 în mun. Chișinău au fost înregistrați 788 copii în vârstă 0 – 14 ani, depistați primar cu tuberculoză activă. Prin metoda activă

(examinare profilactică) au fost depistați 594 copii și prin metoda pasivă (prin adresare cu simptome caracteristice a tuberculozei) – 194. S-a constatat, că din 594 copii depistați prin control profilactic la efectuarea probei Mantoux 2UT 267 (45,0%) au fost depistați la examinarea sistematică a contingentului din focarele de tuberculoză aflat la evidența ftziologului; 223 (37,5%) – la examinarea primară a contactilor cu bolnavii de tuberculoză; 93 (15,7%) - la examinarea sistematică a grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și 11 (1,8%) copii prin tuberculinodiagnostica aplicată înainte de revaccinarea BCG.

În funcție de mediul de reședință majoritatea copiilor în ambele loturi au fost din zonele urbane, respectiv,  $76,1 \pm 4,8\%$  și  $88,7 \pm 7,1\%$  ( $p > 0,05$ ), iar din zonele rurale  $23,9 \pm 4,8\%$  și  $11,3 \pm 7,1\%$  ( $p > 0,05$ ). Băieții au suferit de tuberculoză mai des decât fetele. În lotul I și II băieții au fost, respectiv  $53,4 \pm 5,6\%$  și  $54,1 \pm 11,2\%$  ( $p > 0,05$ ), iar fetele  $46,6 \pm 5,6\%$  și  $45,9 \pm 11,2\%$  ( $p > 0,05$ ). În ambele loturi predominau copiii organizați ( $61,4 \pm 6,6\%$  vs  $63,9 \pm 7,3\%$ ,  $p > 0,05$ ), care frecventau instituțiile preșcolare și școlare.

Cel mai mare număr de TB s-a înregistrat la copii cu vârsta cuprinsă între 7 – 14 ani și a fost aproape egală în ambele loturi ( $54,2 \pm 5,6\%$  vs  $54,1 \pm 11,2\%$ ,  $p > 0,05$ ). Deși diferența dintre loturi a fost statistic neveridică, în lotul II a fost aproape de 3 ori mai mulți copii în vârstă până la 1 an, decât în lotul I ( $3,28 \pm 2,0\%$  vs  $9,8 \pm 6,7\%$ ,  $p > 0,05$ ).

În structura formelor clinice în ambele loturi predomină tuberculoza primară, ponderea ei fiind veridic mai mare (de 1,4 ori) în lotul I ( $93,8 \pm 2,7\%$  vs  $63,9 \pm 10,8\%$ ,  $p < 0,01$ ). Tuberculoza secundară în lotul I și II au fost, respectiv  $3,3 \pm 2,0$  vs  $15,5 \pm 8,1\%$  ( $p > 0,05$ ).

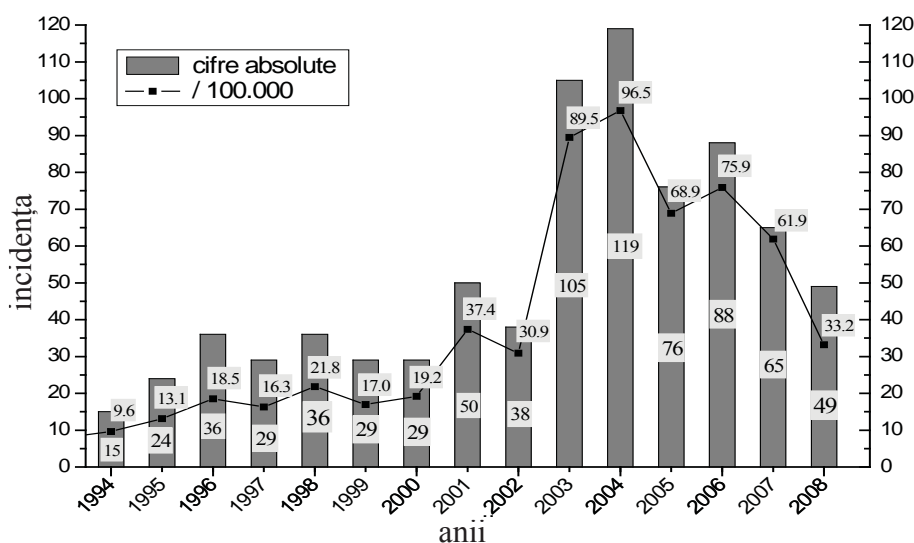


Figura 1. Incidența globală a tuberculozei la copii 0-14 ani în mun. Chisinau aa.1994-2008

Deşi diferența dintre loturi a tuberculozei extrarrespiratorie a fost statistic neveridică, în al II lot au fost de 8,3 ori mai mulți copii cu TB extrarrespiratorie, decât în I lot ( $2,4 \pm 1,7\%$  versus  $20,1 \pm 9,0\%$ ,  $p > 0,05$ ). Am constatat predominarea statistic veridică a tuberculozei renale în I lot –  $82,4 \pm 4,3\%$  vs  $10,0 \pm 6,7\%$  ( $p < 0,001$ ). Așa cazuri de tuberculoza extrarrespiratorie ca: Pericardita TB (2,6%), TB oculară (23%), TB osteoarticulară (20,5%) și TB ganglionilor limfatici periferici (43,6%) au fost depistate numai prin adresare. Este necesar de menționat că toate cazurile de tuberculoză generalizată și tuberculoză diseminată miliară au fost depistate la adresare după ajutorul medical. Formele avansate a tuberculozei cu complicații mai frecvent au fost depistate prin adresare  $33,5 \pm 7,2\%$  vizavi de  $13,1 \pm 4,6\%$  prin control profilactic,  $p < 0,05$ . Aproape de 2 ori mai des formele distructive au fost diagnosticate la copii depistați prin adresare  $13,8 \pm 5,2\%$  vizavi de  $7,7 \pm 3,6\%$  prin control profilactic,  $p > 0,05$ . Ponderea copiilor care eliminau BAAR a fost de 2 ori mare în lotul II -  $9,3 \pm 4,4\%$  vs  $4,5 \pm 2,8\%$  ( $p > 0,05$ ).

Aproape  $\frac{1}{2}$  de pacienți din ambele loturi au avut diverse asociații morbide ( $48,5 \pm 5,1\%$  versus  $54,1 \pm 7,6\%$ ,  $p > 0,05$ ). Debutul acut a bolii semnificativ mai des s-a notat la copiii depistați prin adresare  $44,3 \pm 11,2\%$  comparativ cu copii depistați prin control profilactic  $4,0 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,001$ ). De asemenea a fost statistic veridică diferența între lotul I și II a debutului subacut: în I lot –  $26,8 \pm 5,0\%$  și în lotul II corespunzător  $53,6 \pm 11,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Debutul insidios mai frecvent s-a notat la copii depistați prin control profilactic  $69,2 \pm 5,2\%$  ( $p < 0,001$ ).

S-a stabilit o diferență statistic veridică între lotul I și II în privința duratei maladiei. La 474 ( $79,8 \pm 5,4\%$ ) copii depistați prin control profilactic TB a fost suspectată în prima vizită la medic, iar la copiii depistați prin adresare numai la 6 ( $3,1 \pm 2,6\%$ ),  $p < 0,001$ . La 38 ( $19,6 \pm 6,0\%$ ) copii depistați prin adresare maladia a evaluat până la 2 săptămâni ( $p < 0,05$ ), la 44 ( $22,7 \pm 6,4\%$ ) până la 1 lună ( $p < 0,05$ ), la 71 ( $36,6 \pm 7,3\%$ ) până la 3 luni ( $p < 0,001$ ), la 35 ( $18,0 \pm 5,8\%$ ) mai mult de 3 luni ( $p < 0,05$ ).

La o parte de copii din ambele loturi debutul bolii a evaluat sub forma diferitor „măști” (pseudogripală, pseudobronșică, pseudopneumonică etc) a TB: în I lot la 223 ( $37,7 \pm 5,5\%$ ) și în lotul II la 95 ( $49,0 \pm 11,2\%$ ) copii,  $p > 0,05$ . Tratament nespecific (antibacterial, simptomatic) până la stabilirea diagnosticului de tuberculoză semnificativ mai des au primit copii depistați prin adresare  $84,0 \pm 5,6\%$  comparativ cu copii depistați prin control profilactic  $9,8 \pm 4,0\%$  ( $p < 0,001$ ). Majoritatea copiilor depistați prin adresare au primit

tratament nespecific în condiții de staționar  $58,9 \pm 7,5\%$ , ( $p < 0,001$ ), iar copii depistați prin control profilactic în majoritatea cazurilor au primit tratament în condiții de ambulatoriu –  $82,8 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,001$ ). Ponderea copiilor, care au primit tratament nespecific până la 1 săptămână a fost de 2,8 ori mai mare în I lot  $44,8 \pm 6,7\%$ , comparativ cu copii depistați prin adresare  $16,0 \pm 5,6\%$  ( $p < 0,001$ ). Ponderea copiilor, care au urmat tratament nespecific până la 2 săptămâni a fost aproape egală în ambele loturi, corespunzător în I lot –  $44,8 \pm 6,7\%$ , în al II lot –  $47,2 \pm 7,6\%$  ( $p > 0,05$ ). Deși diferența dintre loturi a fost statistic neveridică, în lotul II a fost de 5 ori mai mulți copii, la care tratamentul nespecific a durat până la 3 săptămâni –  $8,6 \pm 4,3\%$  versus  $1,7 \pm 1,8\%$  ( $p > 0,05$ ). Am constatat predominarea statistic veridică a copiilor, care a primit tratament nespecific mai mult de 3 săptămâni în lotul II –  $28,2 \pm 6,8\%$  ( $p < 0,001$ ).

Se aflau sub supravegherea ftiziopneumologilor sau a medicilor de familie până la depistarea tuberculozei 238 ( $40,1 \pm 5,5\%$ ) copii depistați prin control profilactic și numai 37 ( $19,1 \pm 8,8\%$ ) copii depistați prin adresare ( $p < 0,05$ ), diferența fiind statistic veridică. Majoritatea copiilor, care se aflau la evidența medicilor ftiziopneumologilor sau a medicilor de familie erau în contact cu bolnavi de TB  $93,7 \pm 2,7\%$  în I lot și  $94,6 \pm 5,1\%$  în II lot,  $p > 0,05$ . Ponderea copiilor care a primit chimioprofilaxia neregulat a fost egală în ambele loturi  $24,4 \pm 4,9\%$  în I lot și  $24,3 \pm 9,6\%$ ,  $p > 0,05$ ; care au primit chimioprofilaxia regulat  $29,8 \pm 5,2\%$  în I lot și  $29,7 \pm 10,3\%$ ,  $p > 0,05$ ; la  $45,8 \pm 5,6\%$  copii din I lot și la  $45,9 \pm 11,2\%$  copii din al II lot chimioprofilaxia nu s-a efectuat,  $p > 0,05$ .

Au fost vaccinați BCG la maternitate 583 ( $98,1 \pm 1,8\%$ ) copii depistați prin control profilactic și 188 ( $96,9 \pm 2,6\%$ ) copii depistați prin adresare, ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor la care nu s-a format sau era mai mic de 4 mm cicatrici BCG a fost aproape egală  $21,1 \pm 5,5\%$  în I lot și  $21,3 \pm 6,2\%$  în al II lot, ( $p > 0,05$ ). Au fost revaccinați BCG la vârsta de 6-7 ani  $16,3 \pm 5,0\%$  copii din I lot și  $23,2 \pm 6,4\%$  copii din al II lot, ( $p > 0,05$ ). Revaccinați BCG la vârsta de 14-15 ani au fost câte 1 copil din fiecare lot.

La majoritatea copiilor din ambele loturi s-a depistat contact cu bolnavi de tuberculoză pulmonară activă corespunzător  $82,5 \pm 5,1\%$  în I lot și  $85,6 \pm 5,3\%$  în al II lot ( $p > 0,05$ ), impactul tuberculos n-a fost stabilit la  $17,5 \pm 5,1\%$  vs  $14,4 \pm 5,3\%$  ( $p > 0,05$ ). Printre maturii bolnavi contactați cu copiii, care s-au îmbolnăvit de tuberculoză în ambele loturi au fost baciliferi  $68,4 \pm 6,3\%$  în I lot și  $68,8 \pm 7,0\%$  în al II lot ( $p > 0,05$ ) și numai  $27,8 \pm 6,1\%$  în I lot și  $28,0 \pm 6,8\%$  în al II lot ( $p > 0,05$ ) nu eliminau BAAR. Ponderea pacienților maturi cu TB MDR, care au survenit ca



sursa de infecție pentru copii a fost aproape egală în ambele loturi  $3,8 \pm 2,6\%$  în I lot și  $3,2 \pm 2,7\%$  în al II lot ( $p > 0,05$ ).

Contact cu un bolnav de tuberculoză avansată a fost înregistrat aproape egal în ambele loturi  $81,2 \pm 5,3\%$  în I lot și  $86,1 \pm 5,2\%$  în al II lot ( $p > 0,05$ ). Contact cu 2 bolnavi de tuberculoză s-a depistat la  $16,3 \pm 5,0\%$  copii din I lot și  $12,7 \pm 5,0\%$  din al II lot ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor, care au fost în contact cu 3 bolnavi de tuberculoză a fost de 2 ori mai mare în I lot -  $2,4 \pm 2,1\%$  comparativ cu al II lot -  $1,2 \pm 1,7\%$ , ( $p > 0,05$ ).

De regulă ca sursa de infecție pentru copii erau părinții - mama și tata, aproximativ în proporții egale; mai rar - bunelul, bunica și alte rude, vecinii. Contact cu mama s-a depistat corespunzător  $28,3 \pm 6,1\%$  în I lot și  $23,6 \pm 6,4\%$  în al II lot, ( $p > 0,05$ ). Contact cu tata s-a înregistrat  $26,0 \pm 5,9\%$  în I lot și  $22,3 \pm 6,3\%$  în al II lot, ( $p > 0,05$ ). În ambele loturi au fost depistați copii din focarele de deces TB  $12,7 \pm 4,5\%$  în I lot și  $13,4 \pm 5,2\%$  în al II lot, ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor, care au avut contact în instituțiile școlare și instituțiile preșcolare a fost de 2 ori mai mare la copii depistați prin control profilactic  $3,3 \pm 2,4\%$  vs  $1,3 \pm 1,7\%$  ( $p > 0,05$ ).

S-a constat predominarea statistic veridică a copiilor, care se aflau la evidență la medicul ftiziopneumolog ca contact cu bolnavi de tuberculoză în I lot  $54,5 \pm 6,7\%$  comparativ cu al II lot  $21,1 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,001$ ). Au fost depistați la examinarea primară a contactilor cu bolnavii de tuberculoză  $45,5 \pm 6,7\%$  copii din I lot. La o mare parte de copii  $78,9 \pm 6,2\%$  din lotul II, contact cu bolnav de tuberculoza s-a depistat numai după adresarea copilului după ajutor medical.

Statul social a părinților, care în majoritatea cazurilor au survenit sursa de infecție a fost diferit. De regulă nu lucrau după specialitate, efectuau lucru necalificat. La majoritatea copiilor din ambele loturi părinții nu erau încadrați în câmpul muncii: mamele la  $72,4 \pm 6,0\%$  din I lot și la  $65,5 \pm 7,2\%$  copii din lotul II, ( $p > 0,05$ ), iar tații la  $63,3 \pm 6,5\%$  din I lot și la  $4,6 \pm 4,7\%$  copii din lotul II, ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor la care părinții făceau abuz de alcool a fost aproape egală în ambele loturi, mamele - corespunzător  $2,2 \pm 1,7\%$  și  $2,1 \pm 3,2\%$ , ( $p > 0,05$ ), și tații -  $6,7 \pm 3,4\%$  și  $6,5 \pm 3,7\%$ , ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor la care au decedat unul din părinți a fost de 2 ori mai mare la copii depistați prin control profilactic: tata la  $7,5 \pm 3,6\%$  vs  $3,5 \pm 2,8\%$  ( $p > 0,05$ ), iar mama  $6,4 \pm 2,8\%$  vs  $2,6 \pm 3,6\%$  ( $p > 0,05$ ). La 5 copii depistați prin control profilactic au decedat de tuberculoză ambii părinți și mama și tata.

Părinții au fost divorțați la  $3,4 \pm 2,4\%$  copii depistați prin control profilactic și la  $5,2 \pm 3,4\%$  copii depistați prin adresare, ( $p > 0,05$ ). Copii abandonati

de tata au fost  $5,4 \pm 3,1\%$  în I lot și  $2,9 \pm 2,6\%$  în al II lot, ( $p > 0,05$ ), iar de mama  $6,1 \pm 2,7\%$  în I lot și  $4,6 \pm 4,7\%$  în al II lot, ( $p > 0,05$ ). Mame solitare au avut aproape egal copii din ambele loturi  $12,6 \pm 4,5\%$  și  $12,4 \pm 5,0\%$ , ( $p > 0,05$ ) La 14 ( $2,7 \pm 2,2\%$ ) copii depistați prin control profilactic tații se aflau în penitenciar, iar la copii depistați prin adresare numai 2 ( $1,2 \pm 1,6\%$ ,  $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor la care tata se afla în migrațiune a fost aproape egală în ambele loturi  $1,3 \pm 1,6\%$  și  $1,2 \pm 1,6\%$ , ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor la care mama se afla în migrațiune a fost de 2 ori mai mare la copii depistați prin control profilactic  $2,5 \pm 1,8\%$  vs  $1,5 \pm 2,8\%$ , ( $p > 0,05$ ). O familie (mama cu 2 copii) se ocupa cu cerșitul, toți trei erau bolnavi de tuberculoza activă.

Se aflau la casa de copii  $4,2 \pm 2,3\%$  copii din I lot și  $3,6 \pm 4,2\%$  din lotul II, ( $p > 0,05$ ). Deși diferența dintre loturi a fost statistic ne veridică, în I lot a fost de 4 ori mai mulți de copii care se aflau la școli-inter-nate  $6,1 \pm 2,7\%$  vs  $1,5 \pm 2,8\%$ , ( $p > 0,05$ ).

Condiții nesatisfăcătoare de trai au fost la  $56,9 \pm 6,7\%$  copii din I lot și  $39,2 \pm 7,4\%$  din lotul II, ( $p > 0,05$ ). La 1 copil diagnosticul de TB a fost stabilit postmortem.

În rezultatul analizei discriminante a factorilor de risc a tuberculozei la copii în mun. Chișinău a fost stabilită ierarhizarea acestor factori (Tabelul 1). Analiza a arătat că cei mai mari coeficienți de corelație canonică au factorii de risc după cum urmează: contact cu bolnavi TB, condiții de trai nesatisfăcătoare, neefectuarea chimioprofilaxiei, maladii concomitente, chimioprofilaxia neregulată, familii incomplete, nevaccinarea sau vaccinarea necalitativă BCG, focar de deces TB, părinții care fac abuz de alcool.

Tabelul 1

**Ierarhizarea factorilor de risc în dezvoltarea tuberculozei la copii**

Factorul de risc	Coeficientul corelației canonice	Ierarhizarea
Contact cu bolnavi TB	0.674	1
Condiții de trai nesatisfăcătoare	0.587	2
Neefectuarea chimioprofilaxiei	0.582	3
Maladii concomitente	0.577	4
Chimioprofilaxia neregulată	0.469	5
Familii incomplete	0.456	6
Nevaccinarea sau vaccinarea necalitativă BCG	0.431	7
Focar de deces	0.326	8

Părinții ce fac abuz de alcool	0.272	9
Școala-internat	0.217	10
Casa de copii	0.198	11

Analiza efectuată a elucidat că aflarea în diferite centre de plasament și școli-internate nu reprezintă factori de risc major în apariția și dezvoltarea tuberculozei la copii (tab. 1).

**Discuții.** Rezultatele studiului efectuat a demonstrat că, predomină metoda activă de depistare a TB la copii – control profilactic în 75,4% cazuri și anume examinarea contactilor cu bolnavi TB (82,5%). Prin adresare se depistează în primul rând bolnavii cu clinică manifestă și cu forme avansate a bolii complicate cu meningită, distrucție, diseminație, pleurezie - 33,5 ± 7,2% (p<0,05), ce ne vorbește despre depistarea tardivă. Cele mai grave forme, TB generalizată și TB diseminată miliară, care la 2 copii s-au sfârșit cu deces s-au depistat la adresare după ajutorul medical. TB extrapleurale, care frecvent evaluează sub „măștile” altor maladii, de 8,3 ori mai des se depistează la adresare. Rezultatele obținute de noi sunt în concordanță cu datele literaturii care demonstrează, că dacă patologia specifică este depistată la adresare după ajutor medical în instituțiile medicale ea ca regulă, este diagnosticată tardiv.

Un număr mic de copii, care se aflau sub supravegherea ftiziopneumologilor sau a medicilor de familie până la depistarea tuberculozei 40,1 ± 5,5% în I lot și 19,1 ± 8,8% în al II lot (p<0,05), caracterizează activitate ineficientă în grupele de risc.

Datele obținute încă o dată confirmă despre densitatea înaltă a surselor de contaminare în populație și o parte din ele nu sunt depistate - la 17,5 ± 5,1% vs 14,4 ± 5,3% (p>0,05) impactul tuberculos n-a fost depistat. La 78,9 ± 6,2% copii, care s-au adresat la instituțiile medicale cu simptome caracteristice tuberculozei sursa de infecție a fost depistată pe baza anchetei epidemiologice descendentă. 45,5 ± 6,7% de copii din focarele de infecție depistați la examinarea primară concomitent cu sursa de infecție ne vorbește despre depistarea tardivă și insuficientă a focarelor de infecție tuberculoasă. Continuă să rămână cel mai mult predispuși riscului de infectare și îmbolnăvire copii din contactul familiar, unde contactul este îndelungat și strâns: contact cu mama - 28,3 ± 6,1% în I lot și 23,6 ± 6,4% în al II lot, (p>0,05) și contact cu tata - 26,0 ± 5,9% în I lot și 22,3 ± 6,3% în al II lot, (p>0,05).

Datele obținute de noi corespunde cu datele literaturii, unde în 78-85% cazuri la copii sursa de infec-

ție au survenit părinții sau rudele apropiate cu care contactul este strâns și de durată lungă.

După datele obținute am caracterizat statusul social a familiilor: în 52% cazuri copiii erau din familiile social-dezadaptate (familii incomplete, alcoolismul părinților, modul de viață asocial, părinții aflați în penitenciar). Conform analizei discriminante efectuată de noi pe locul 4 în ierarhizarea factorilor de risc efectuată de noi se plasează maladiile concomitente, care au fost stabilite la 64,5% copii.

Sunt insuficiente și măsurile de profilaxie: 2,0% de copii au rămas nevaccinați, dar la 18,2% vaccinația este neeficăcă. Din 275 copii care au stat la evidența dispanserică numai 29,8% au primit chimioprofilaxia regulat.

### Concluzii

- Predomină metoda activă de depistare a TB la copii – control profilactic în 75,4% cazuri și anume examinarea contactilor cu bolnavi TB (82,5%).
- Pentru ameliorarea controlului tuberculozei la copii este necesar de a identifica și a trata toate sursele de infecție tuberculoasă printre maturi.
- Pentru optimizarea depistării precoce a tuberculozei la copii este necesară sporirea vigilenței medicilor nespecialiști (pediatreei, medicii de familie) în fiziologie față de această maladie, efectuarea unei analize mai profunde a datelor anamnestice, cunoașterea simptomaticeii tuberculozei, care poate fi mascată de bolile asociate, examinarea la timp a grupelor cu risc fizic sporit.

### Bibliografie selectivă

1. Iavorschi C., Bolotnicov V., Ambroci V., Iavorschi E., Cazacenco M., Boian A., Vizitiu B. Starea combaterii tuberculozei la copii în condițiile realizării strategiei noi de tratament și profilaxie. // Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. – Chișinău, 2002. – p. 39-44.
2. Marais Ben J, Pai Madhukar. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood* 2007;92:446-452.
3. Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1095-6.
4. World Health Organization. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva: World Health Organization, 2006.
5. Александрова Е.Н., Потапова Е.Н., Чхетия Н.М., Жигина Л.Ф. Раннее выявление туберкулеза у детей. // Туберкулез сегодня. Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – с. 147.
6. Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. // Пробл. туб. – 2005. - № 2. – с. 10-13.

7. Моисеева О. В. Влияние факторов риска на заболеваемость детей в очагах туберкулезной инфекции и разработка алгоритма противотуберкулезных мероприятий. Автореф. дис. док. мед. наук. Екатеринбург, 2007.

8. Русских Н.Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей. Автореф. дис. док. мед. наук. Москва, 2009.

#### Rezumat

În total 788 de cazuri TB la copii au fost raportate în mun. Chișinău în perioada anilor 1994 - 2008. S-a constatat, că la 24,6% de copii TB a fost depistată prin adresare și la 75,4% prin control profilactic. Formele avansate a tuberculozei cu complicații mai frecvent au fost depistate prin adresare  $33,5 \pm 7,2\%$ ,  $p < 0,05$ . Factor de risc major în dezvoltarea tuberculozei la copii este contactul cu bolnavi TB. Formarea grupelor de risc în tuberculoză și efectuarea măsurilor antituberculoase profilactice sunt condiții inerente pentru depistarea precoce a tuberculozei.

#### Summary

##### Detection of tuberculosis in children

A total of 788 childhood TB cases in Chisinau between 1994 and 2008 were reported. It is ascertained that TB was detected in 24,6% on their referral for medical aid and in 75,4% on prophylactic examinations. Advanced forms of tuberculosis with complications were more frequently detected by consulting the doctor  $33,5 \pm 7,2\%$ ,  $p < 0,05$ . Major risk factor in the development of tuberculosis in children is contact with TB patients. To form a tuberculosis risk group and to make prophylactic antituberculosis measures are an inherent condition for early detection of tuberculosis.

### ПРИЧИНЫ ПРОДЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМАХ ХИМИОТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*Г.А. Смаилова, Г.Л. Сагинтаева,  
Ш.Ш. Шаймуратов*

Национальный центр проблем туберкулеза  
МЗ РК, г. Алматы

Общеизвестно, что предложенная ВОЗ DOTS - стратегия, как основной и наиболее экономически эффективный комплекс мер по борьбе с туберкулезом, была внедрена повсеместно в Казахстане с 1999 года. В 2001 году Национальная противотуберкулезная программа предложила «адаптированную DOTS», которая предполагает продление

интенсивной фазы для больных туберкулезом. Однако, как показало время, несмотря на снижение заболеваемости и смертности, эпидемиологическая ситуация в Казахстане остается неблагоприятной. Неблагоприятными факторами являются высокий уровень множественной лекарственной устойчивости (21,3%), увеличение числа впервые выявленных больных с деструктивными формами (38,9%), увеличение общего числа заболевших туберкулезным менингитом (30 случаев) и милиарного туберкулеза (45 случаев), высокий показатель «неблагоприятного исхода» среди новых случаев с положительным мазком мокроты (9,7%), низкий показатель успеха лечения среди новых случаев с бактериовыделением (68,5%). В связи с этим актуальным остается своевременное выявление и лечение новых случаев, ранняя диагностика лекарственной резистентности для определения дальнейшей тактики ведения больного.

Целью нашего исследования было изучение причин продления интенсивной фазы при химиотерапии больных 1 категории.

В связи с этим, нами проанализирована 381 история болезни больных 1 категории, находившихся на стационарном лечении в ЛТО-3 НЦПТ МЗ РК в 2006-2007-2008 гг., из которых 283 (74,3%) больным интенсивная фаза была продлена до 3-4 месяцев. 3 месяца интенсивной фазы проведено 132 пациентам (46,6%), 4 месяца – 151 (53,4%). Из вошедших в разработку 283 больных мужчин было 154 (54,4%), женщин – 129 (45,6%). По возрасту больные распределились следующим образом: 18-29 лет – 137 (48,4%), 30-39 лет – 67 (23,7%), 40-49 лет – 35 (12,7%), 50 лет и более – 44 (15,2%). Инфильтративная форма туберкулеза легких диагностирована у 242 больных (85,5%), фиброзно-кавернозная – у 23 (8,1%), диссеминированная – у 11 (3,9%), казеозная пневмония – у 7 (2,5%). Двусторонний процесс наблюдался у 82 (28,9%) больных, односторонний – у 199 (71,1%), причем с поражением всего легкого – 95 (33,6%), с поражением доли легкого – 102 (36,0%), с поражением 1-2 сегментов – 2 (1,5%).

В результате проведенного исследования нами выявлено, что причинами продления интенсивной фазы было отсутствие конверсии мазка (25,2%), распространенный процесс в легких (99,2%), туберкулез легких с осложнениями (36,4%), запущенные случаи туберкулеза легких, такие как, казеозная пневмония, ФКТ, диссеминированный туберкулез легких (14,5%), сочетание туберкулеза легких с туберкулезом других органов и систем (16,9%), сопутствующие заболевания (50,9%), их которых наиболее часто встречался

сахарный диабет (39 – 27,1%), ХОБЛ (36- 25,0%), заболевания печени и желчевыводящих путей (34 - 23,6%) и ЖКТ (31- 21,5%). Алкоголизм отмечен в 4 (2,8%) случаях. Наряду с этим, причинами явились лекарственная резистентность (40,6%), кроме ТБ МЛУ, побочные реакции на противотуберкулезные препараты 1 ряда (14,8%) и низкое материальное положение (71,4%).

Таким образом, анализ показал, что продление интенсивной фазы до 3-4 месяцев показано для пациентов с распространенными процессами, низким материальным положением и лекарственной резистентностью. Вместе с тем, продление интенсивной фазы на 1 месяц необходимо, так как у впервые выявленных больных туберкулезом ко 2 месяцу не достигается рекомендуемый ВОЗом показатель конверсии мазка (85%).

#### THE CAUSES OF PROLONGATION OF THE INTENSIVE PHASE IN REGIMENS OF CHEMOTHERAPY FOR NEWLY DETECTED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Smailova G.A., Sagintaeva G.L.,  
Shaimuratov Sh.Sh.

National Center for Tuberculosis Problems  
MoH, Almaty, Kazakhstan

Well known that DOTS strategy of WHO as a main and economically the most effective policy to fight against tuberculosis was implemented countrywide in Kazakhstan since 1999. In 2001 the National Programme on TB proposed the “adapted DOTS” that suggested the prolongation of the intensive phase of chemotherapy for patients with tuberculosis. But, despite of decrease in TB incidence and TB mortality, epidemiological situation in Kazakhstan remains unfavorable yet. The factors of this are as following: the high rate of multidrug resistance (21.3%), increase in number of newly detected patients with destructive TB forms (38.9%), and in number of patients with TB meningitis (30 cases). and miliary tuberculosis (45 cases), the high indicator of treatment failure among new cases with positive sputum smear (9.7%), low indicator of cure among new cases with positive sputum smear (68.5%). In connection with this timely detection and treatment of new cases, early diagnostics of drug resistance are topical for determination of the further tactics in management of a patient.

Target of our investigation was to study the causes of prolongation of the intensive phase of chemotherapy for patients treated under regimens of DOTS category 1.

For this, we analyzed 381 disease histories of patients treated by DOTS category 1 in the Department of Pulmonary TB #3 at the National Center for TB

Problems over 2006-2007-2008. Out of them the intensive phase was prolonged up to 3-4 months for 283 (74.3%). Intensive phase was prolonged up to 3 months in 132 (46.6%) cases, up to 4 months to 151 (53.4%). Among those men were 154 (54.4%), women 129 (45.6%). Distribution by age groups: 137 patients were in the age 18-29 years old, 67 (23.7%) - 30-39 years, 35 (12.7%) - 40-49 years, 44 (15.2%) - 50 or older. Infiltrative pulmonary TB form was diagnosed in 242 patients (85.5%, fibro-cavernous pulmonary TB in 23 (8.1%), disseminated TB form in 11 (3.9%), caseous pneumonia in 7 (2.5%). Bilateral pulmonary TB process was observed in 82 (28.9%), unilateral process in 199 (71.1%), at this total lung injury occurred in 95 (33.6%), one lobe injury in 102 (36.0%), injury of one segment in 2 (1.5%).

As a result of investigation performed, we found-out that the causes of prolongation of the intensive phase of treatment were the absence of sputum smear conversion (25,2%), expanded lung process (99,2%), pulmonary TB with complications (36,4%), advanced pulmonary TB cases such as caseous pneumonia, fibro-cavernous tuberculosis, disseminated pulmonary TB (14,5%), association of TB with TB of other organs and systems (1,9%), concomitant diseases (50,9%), mainly diabetes mellitus (39 -27,1%), chronic obstructive lung diseases (36-25,0%), hepatic and biliary ducts diseases (34-23,6%) and gastrointestinal diseases (31-21,5%). Alcoholism was marked in 4 (2,8%) cases. Along with, drug resistance (40,6%) beside MDR TB, adverse reactions to anti-TB drugs of the first line (14,8%) and low income also were the causes of prolongation.

Thus, analysis showed that the prolongation of the intensive phase up to 3-4 months is indicated for patients with expanded TB processes, low income and drug resistance. Along with, intensive phase prolongation is necessary since the recommended by WHO indicator of sputum smear conversion (85%) commonly is not obtained by 2<sup>nd</sup> month of treatment.

#### LETALITATEA PRIN TUBERCULOZĂ ÎN IMSP SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE MUN. CHIŞINĂU

V. Popa<sup>1</sup>, Aurelia Ustian<sup>1</sup>, I. Haidarlı<sup>2</sup>,  
Sofia Alexandru<sup>3</sup>, O. Cazacu<sup>3</sup>

Catedra Pneumoftiziologie  
USMF „Nicolae Testemiţanu”<sup>1</sup>,  
Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”<sup>2</sup>, IMSP SCMF, Chişinău<sup>3</sup>

Epidemiologia, statistica medicală, anatomia patologică și clinică pe parcursul multor decenii acumu-

lează material factologic, care reflectă un șir de modificări dinamice în panorama diferitor boli inclusiv și a tuberculozei.

Patomorfoza tuberculozei este influențată de statutul economic în diferite perioade de timp, de acțiunile terapeutice, de factorii sociali etc. Studiarea particularităților patomorfozei tuberculozei în timp poate pune la dispoziție un complex organizatoric, social, terapeutic și profilactic pentru îmbunătățirea indicilor de bază în domeniu [3].

În municipiul Chișinău, ca și în toată țara, la începutul anilor '90 a secolului XX s-a înregistrat o creștere evidentă a indicilor epidemiologici principali (incidența și mortalitatea). Acest fenomen s-a resimțit mai mult în spitalul municipal de tuberculoză, unde letalitatea a crescut de zece ori. Deoarece mortalitatea constituie aproape în permanență unul din cele mai veridice criterii în evaluarea situației tuberculozei, studiarea particularității acestui indicator epidemiologic se impune ca o necesitate stringentă. În legătură cu aceasta a fost pus ca scop studierea letalității în staționarul de tuberculoză în diferite perioade ale serviciului: anii 1985 – 1987 cu mortalitate joasă; anii 1995 – 1997 cu mortalitate înaltă și insuficiență de preparate antituberculoase și a anilor 2007 – 2009 cu mortalitate înaltă, dar cu tratament intensiv cu preparate de linia I și linia II.

**Scopul.** Studiarea frecvenței, structurii și cauzelor deceselor prin tuberculoză în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău în diferite perioade de timp.

**Materiale și metode.** Obiectul cercetării au servit toate cazurile de deces ale pacienților cu tuberculoză în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie:

- Lotul I (1985, 1986, 1987 – perioadă cu situație epidemiologică stabilă în tuberculoză când incidența tuberculozei constituia 40.3; 45.5; 38.7‰ și mortalitatea prin tuberculoză – 3.8‰ cu tratament efectuat în condiții favorabile referitor la suficiența de medicamente antituberculoase).

- Lotul II (1995, 1996, 1997) – perioada cu situație epidemiologică agravată în tuberculoză când

incidența tuberculozei constituia 89.5; 96.3; 81.5‰ și mortalitatea prin tuberculoză 22.4; 31.9; 17.2‰ cu tratament efectuat în condiții nefavorabile referitor la insuficiența de medicamente antituberculoase).

- Lotul III (de bază - 2007, 2008, 2009). Incidența tuberculozei în 2007 constituia 99.3; 91.1; 81.4‰, iar mortalitatea prin tuberculoză 21.3; 17.8; 19.2‰. Datele obținute vor fi comparate cu datele din loturile de referință (lotul I și II).

**Rezultate și discuții.** În perioada anilor 1985 – 1987 (I lot), 1995 – 1997 (II lot), 2007 – 2009 (III lot) au fost studiate fișele și procesele verbale ale necropsiei a 600 pacienți decedați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău. Necropsii în I perioadă s-au efectuat la 100%; în a II perioadă numai în 10,5% și la 81,5% cazuri în perioada III, restul 18,5% a constituit refuz din partea rudelor. Tratamentul persoanelor decedate s-a efectuat în I perioadă cu 3 preparate de linia I, în a II – individual, la a III – standardizat.

Conform datelor lui I. Haidarlî (2007) decesele prin tuberculoză și complicațiile ei se produc în spitale (47,7% - 2005; 63,3% - 1995). Diagnosticul s-a confirmat prin expertiza morfopatologică cu 61,6% în anul 2005; 87,7% - a. 1985 – 1987 și 45,8% în anii 1995 – 1998. Din aceeași sursă tuberculoza pulmonară acută a fost cauza decesului la 57,5%, iar tuberculoza pulmonară cronică la 42,4%. Are loc scăderea frecvenței decesului bolnavilor cu tuberculoză prin alte boli și cauze de la 44,0% în anii 1985 – 1986; 36,0% în anii 1995 -1996 până la 20,8% anii 2004 – 2005 [1].

Curba mortalității repetă cea a incidenței. Scăderea bruscă a prevalenței este influențată de trecerea la un alt fișier de supraveghere conform strategiei DOTS (Fig. 1).

Analiza efectuată în acești ani arată, că numărul bolnavilor decedați de tuberculoză a fost în creștere permanentă – de la 41 persoane în I perioada, 229 în a II perioada și la 330 în a III perioadă.

După gen decedații s-au repartizat în felul următor: I perioada corelația B/F fiind 2,4:1 (29/12), II perioada – 6,7:1 (199:30), a III perioada 3,2:1 (250/80). Vârsta medie în I perioadă a constituit 56,1 ani; în a II perioadă 47,4 și 45,3 în perioada III.

Tabelul 1

**Caracteristica cazurilor de deces pe vârste**

Vârsta (ani)	Anii 1985-1987		Anii 1995-1997		Anii 2007-2009		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 20	0	0	3	1,3	1	0,3	4	0,7
21-30	2	4,9	19	8,3	39	11,8	60	10,0
31-40	3	7,3	78	34,1	86	26,1	167	27,8
41-50	14	34,1	61	26,6	105	31,8	180	30,0
51-60	4	9,8	38	16,6	76	23,0	118	19,7
≥ 61	18	43,9	30	13,1	23	7,0	71	11,8
Total	41	100,0	229	100,0	330	100,0	600	100,0

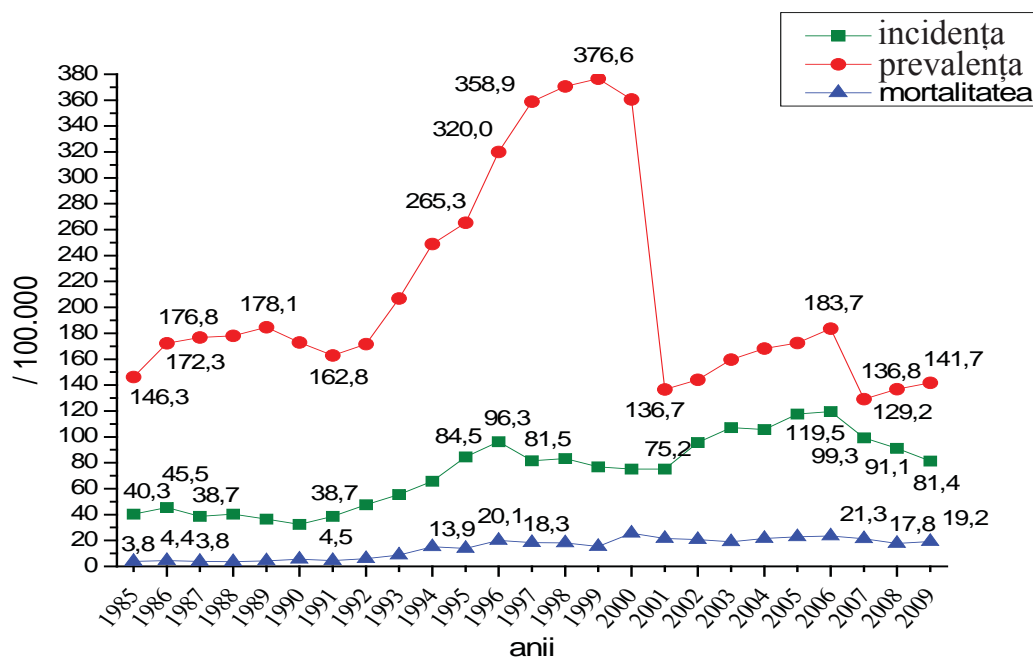


Fig. 1. Incidența, prevalența, mortalitatea tuberculozei la adulți aa. 1985 - 2009 / 100.000 populație

Tabelul 2

#### Rata decedaților de tuberculoză

Formele clinice TB	Anii 1985-1987		Anii 1995-1997		Anii 2007-2009	
	n	%	n	%	n	%
Tuberculoza pulmonară infiltrativă	5	23,8	60	32,1	92	31,5
Tuberculoza pulmonară diseminată	2	9,6	25	13,4	33	11,3
Tuberculoza generalizată	-	-	7	3,8	18	6,2
Tuberculoza pulmonară fibro-cavitara	14	66,6	95	50,7	149	51,0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>187</b>	<b>100</b>	<b>292</b>	<b>100</b>

Repartizarea după vârstă este prezentată în tabelul 1. Din tabel observăm că în I perioadă nu au decedat persoane pînă la 20 de ani, este mic procentul de decese la tineri (21-40 de ani) și este mare numărul lor după 60 ani, pe cînd în următoarele 2 perioade predomină vîrsta tînă și este o scădere a bătrînilor. Aceste date ne demonstrează că în I perioadă avea loc mai mult reactivarea endogenă a infecției tuberculoase, iar în perioadele următoare sporește rolul infecției exogene în îmbolnăvire.

Analiza structurii diagnozelor de deces a demonstrat că în prima perioadă au decedat 51,2% de tuberculoză și 48,8% de boli asociate. Din tabelul 2 relatăm că în I perioadă 66,6% bolnavi au decedat din cauza tuberculozei fibro-cavitare, iar în perioadele II și III crește numărul decedaților prin tuberculoza infiltrativă și diseminată.

În tabelul 3 se observă că sunt în creștere decesele prin alte maladii. Au decedat de TB și alte maladii de

la 20,0% în I perioadă la 65,8% în a III perioadă. Descreșc decesele prin alte maladii, fără TB, constituind de la 35,0% la 23,7%. Dezvoltarea tuberculozei pe fondul sechelelor posttuberculoase a scăzut evident de la 25,0% în I perioadă la 2,6% în a III perioadă, ceea ce confirmă predominarea infecției exogene în îmbolnăvire.

Tabelul 3

#### Rata decedaților de alte maladii

Structura maladiilor	Anii 1985-1987		Anii 1995-1997		Anii 2007-2009	
	n	%	n	%	n	%
Alte maladii + TB concomitent	4	20,0	16	38,1	25	65,8
Alte maladii fără TB	7	35,0	15	35,9	9	23,7
Alte maladii + sechele post-TB	5	25,0	10	23,7	1	2,6

Erori în diagnostic	4	20,0	1	2,3	3	7,9
Total	20	100	42	100	38	100

Repartizarea bolnavilor după tipul cazurilor a fost următoarea (tab. 4). În prima perioadă au predominat formele cronice (48,0%), cu descreștere în perioada a III până la 24,0%, apariția deceselor prin abandon în perioada II și III, și alăturarea deceselor prin eșec terapeutic în perioada a III.

Tabelul 4

**Repartizarea decedaților după tipul cazurilor**

Tipul cazurilor	1985 - 1987		1995 - 1997		2007 - 2009	
	n	%	n	%	n	%
Caz nou	8	32,0	57	28,0	92	29,0
Recidiva	5	20,0	52	25,6	52	16,4
Caz cronic	12	48,0	44	21,7	76	24,0
Abandon	-	-	50	24,6	72	22,7
Eșec terapeutic	-	-	-	-	25	7,9
Total	25	100	203	100	317	100

Datele din tabelul 5 ne atestă o majorare a deceselor în primele 10 zile de la 12,5% în I perioadă, 47,2%; 50,0% în perioada II și III. În prima lună respectiv 50,0%; 73,6%; 80,4%.

Tabelul 5

**Durata spitalizării cazurilor noi pînă la deces**

Durta spitalizării	1985 - 1987		1995 - 1997		2007 - 2009	
	n	%	n	%	n	%
1- 10 zile	1	12,5	25	47,2	46	50,0
10 zile - 1 lună	3	37,5	14	26,4	28	30,4
1 - 3 luni	2	25,0	4	7,5	9	9,8
3 - 6 luni	1	12,5	3	5,7	9	9,8
> 6 luni	1	12,5	7	13,2	-	-
Total	8	100	53	100	92	100

În tabelul 6 este relatat, că crește numărul decedaților prin progresarea procesului tuberculos de la 24,4% - I perioada, la 40,9% în a III perioadă. Deoarece în I perioadă au predominat decedații cronici, cordul pulmonar a fost cauza decesului (46,4%) față de 31,2% (III perioadă). Scade numărul decedaților prin hemoragii pulmonare de la 14,6% la 7,9%, respectiv.

Examenul bacteriologic prin cultivarea *M. tuberculosis* a fost efectuat la toți pacienții din toate trei perioade de timp. Rezultatele pozitive cu aprecierea sensibilității la preparatele antituberculoase au fost obținute în prima perioadă la 6 (14,6%) pacienți, în a II perioadă la 30,1% și în a III perioadă la 57,0% din numărul total de pacienți examinați. Din tabelul 7 stabilim că toate tipurile de rezistență sunt în creștere: de la unice în I perioadă la una semnificativă (68,1%) în perioada II din contul MDR și 89,9% în perioada III. În perioada a III-a apar câte trei cazuri de XDR și XXDR TB.

Tabelul 7

**Caracteristica rezistenței la preparatele antituberculoase la persoanele decedate de tuberculoză**

Rezistența	1985 - 1987		1995 - 1997		2007 - 2009	
	n	%	n	%	n	%
Mono-	2	33,3	14	20,3	9	5,3
Poli-	2	33,3	7	10,1	3	1,8
MDR TB	2	33,3	47	68,1	153	89,5
XDR TB	0	0,0	1	1,4	3	1,8
XXDR TB	0	0,0	0	0,0	3	1,8
Total	6	100,0	69	100,0	171	100,0

Conform datelor din tabelul 8 se observă o scădere considerabilă a procentului persoanelor fără factori de risc de la 26,8% - I lot, 13,1% - II lot pînă la 6,7% - III lot. Crește numărul decedaților cu 2-3 și mai mulți factori de risc în perioada II și III.

Tabelul 6

**Complicațiile tuberculozei pulmonare ca cauză a decesului**

Complicațiile	Anii 1985 - 1987		Anii 1995 - 1997		Anii 2007 - 2009		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Progresare	10	24,4	98	42,8	135	40,9	243	40,5
Insuficiența cardiorespiratorie (cord pulmonar)	19	46,4	85	37,1	103	31,2	207	34,5
Hemoragie	6	14,6	16	7,0	26	7,9	48	8,0
Insuficiența poliorganică	6	14,6	16	7,0	59	17,9	81	13,5
Edem cerebral	0	0	14	6,1	7	2,1	21	3,5
Total	41	100	229	100	330	100	600	100

Tabelul 8

**Caracteristica factorilor sociali TB a decedaţilor**

Grupe de factori de risc	1985 - 1987		1995 - 1997		2007 - 2009	
	n	%	n	%	n	%
I (1 factor de risc)	15	36,6	75	32,8	89	26,9
II (2 factori de risc)	6	14,6	47	25,5	93	28,2
III (3 și mai mulți factori de risc)	9	22,0	77	36,6	126	38,2
IV (fără factori de risc)	11	26,8	30	13,1	22	6,7
Total	41	100	229	100	330	100

În perioada III crește numărul decedaţilor din cei angajați în câmpul muncii (14,6%; 7,0%; 28,2%). Crește evident numărul persoanelor divorțate, celibatate și văduve (24,4%; 42,8%; 72,9%). Majoritatea persoanelor nu lucrau (86,2%; 93,0%; 71,8%). Rămâne aproximativ la același nivel numărul persoanelor decedate care au fost în penitenciare (26,8%; 24,5%; 24,5%) și se atestă o majorare a persoanelor din contact tuberculos (23,3%; 45,9%; 58,4%).

Scade procentul persoanelor decedate cu ulcer stomacal (19,5%; 13,5%; 5,5%) și diabet zaharat (14,6%; 3,0%; 4,2%); crește numărul celor cu alcoolism cronic (34,1%; 38,0%; 45,5%). În perioada a III a apărut categoria decedați de TB/HIV (13, 0%) și narcomanie (6,0%).

**Concluzii**

1. Mortalitatea prin tuberculoza în perioada II și III a crescut de 5 ori comparativ cu I perioadă. Letalitatea în staționar a crescut de la 6,8% în I perioadă, la 38,2% în a II și 55,0% în a III perioadă.

2. Se atestă o majorare evidentă a deceselor din contul tuberculozei de la 51,2%, 81,7% la 88,5% respectiv și o descreștere prin alte boli (48,8%, 18,3%, 11,5%).

3. Rata cazurilor noi la decedați constituie 1/3 din persoanele analizate, iar durata spitalizării până la deces este cea mai înaltă în primele 10 zile și până la 1 lună, avînd o tendință de creștere în perioadele II și III față de prima.

4. Factorii epidemiologici sunt în permanentă creștere (23,3%; 45,9%; 58,4%), iar ponderea persoanelor decedate din penitenciar rămîne la același nivel.

5. Se dublează numărul persoanelor decedate din cei angajați în câmpul muncii, scade procentul

pensionarilor. Sunt în descreștere persoanele cu ulcer stomacal și diabet. Crește alcoolismul, narcomania și HIV-infecția.

6. Printre cauzele decesului la cazurile noi se evidențiază progresarea procesului, iar la cronici-cordul pulmonar.

7. Odată cu îmbunătățirea serviciului de laborator crește rapid rezistența MDR în ultimele 2 perioade și au apărut primele cazuri de XDR și XXDR.

**Bibliografie selectivă**

1. Haidarlı Ion, Sain Dumitru, Țîmbalari Vitalie, Tudor Elena, Luchian Zinaida. Unele particularități ale mortalității prin tuberculoză în Republica Moldova în anul 2005. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2007. Chișinău 3(12), 87-89.

2. Corlan E. Ioanăș M. Mortalitatea prin tuberculoză în România în anul 2000. Pneumologia, 2002; 2:143.

3. Струков А. И., Соловьёва И. П. Морфология туберкулёза в современных условиях. М.: Медицина, 1976.

**Rezumat**

Scopul acestui studiu a fost studierea frecvenței, structurii și cauzelor deceselor prin tuberculoză în IMSP SCMF Chișinău în trei perioade de timp. Mortalitatea prin tuberculoza în perioada II și III a crescut de 5 ori relativ cu I perioadă. Letalitatea în staționar a crescut de la 6,8% în I perioadă, la 38,2% în a II și 55,0% în a III perioadă. Se atestă o majorare evidentă a deceselor din contul tuberculozei de la 51,2%, 81,7% la 88,5% respectiv și o descreștere prin alte boli (48,8%, 18,3%, 11,5%). Rata cazurilor noi la decedați constituie 1/3 din persoanele analizate, iar durata spitalizării până la deces este cea mai înaltă în primele 10 zile și până la o lună, avînd o tendință de creștere în perioadele II și III comparativ cu prima.

**Summary****The lethality through tuberculosis in the Municipal Hospital of Phthsiopneumology from Chisinau**

The aim of the survey was to study the frequency, structure and the reasons of the deaths through tuberculosis in the PMSI MCHP Chisinau during three periods of time. The mortality through tuberculosis in the II and IIIrd period has increased five times in comparison of the first period. The lethality in the hospital has increased from 6,8% in the I st period, till 38,2% in the second period and 55,0% in the IIIrd period. It is stated an enormous increase of the deaths through tuberculosis from 51,2%, 81,7% till 88, 5% and a decrease through other diseases (48,8%, 18,3%, 11,5%). The rate of the new reasons of dead people is 1/3 among those analysed, but the period of the hospitalization until death is the most increased one during the first 10 days till one month with a tendency of increase in the II-nd and III-rd period.



## II. DEPISTARE. DIAGNOSTIC

### ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

*О.В. Демихова, М.А. Якимова, В.В. Пунга*  
 Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва

Диагностика болезней легких на догоспитальном этапе продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины [1,2,3,6]. Множество болезней бронхолегочной системы имеют схожую клиническую симптоматику, функциональные и рентгенологические данные, что зачастую не позволяет своевременно диагностировать, а соответственно, лечить пациентов. При появлении симптомов любого заболевания пациенты в первую очередь обращаются к врачам общей практики. Поводом для обращения могут быть как неспецифические проявления заболевания (слабость, потливость, повышение температуры и др.), так и симптомы, характеризующие патологию бронхолегочной системы (кашель, одышка, выделение мокроты и т.д.). Основная роль в своевременной диагностике болезней легких принадлежит правильному и своевременно использованию диагностических технологий [5,6]. Главными компонентами дифференциальной диагностики болезней легких являются изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологическое, функциональное, лабораторное, иммунологическое обследование, изучение биопсийного материала [2,3,4,7]. Диа-

гностическое значение имеет не только наличие или отсутствие признака, но и его выраженность, изменчивость, а также сочетание с другими симптомами.

Несмотря на появление в арсенале врача высокоинформативных диагностических методов, вопросы своевременной диагностики болезней легких остаются до конца не решенными.

**Цель.** Изучение частоты и характера ошибок в диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний органов дыхания, оценка возможностей новых технологий в оптимизации диагностического процесса, а также разработка оптимального алгоритма обследования пациента с жалобами на патологию бронхолегочной системы на догоспитальном этапе.

**Материалы и методы.** Материалом для ретроспективного анализа послужили амбулаторные карты 2996 больных, обратившихся в клинко-диагностический центр (КДЦ) ЦНИИТ РАМН в течение 2010 г (48,6% составили женщины, 51,4% - мужчины). Большинство обратившихся (84,3%) - люди работоспособного возраста от 18 до 54 лет. Больные были направлены из медицинских учреждений общей лечебной сети и из противотуберкулезных диспансеров (ПТД). В поликлинических условиях точный диагноз установить не удалось 1140 пациентам (38,1%). Структура направительных диагнозов этой группы больных представлена на рис.1.

Как видно из представленных данных, большую часть направительных диагнозов составляет туберкулез легких (34,7 %), что связано с профилем учреждения, где базируется КДЦ. В



Рис.1.

тоже время, спектр направительных диагнозов достаточно широк: пневмонии – 14,9%, саркоидоз легких -12,1%, плевриты неясной этиологии - 13,8%, обструктивные болезни легких - 9,9%, рак легкого - 6,1%, в небольшом проценте случаев встречались экзогенно-аллергический альвеолит (ЭАА) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА).

Диагнозы в КДЦ верифицировались с использованием всех компонентов обследования. Был сделан акцент на изучении анамнеза болезни – длительность и выраженность симптомов, периодичность прохождения рентгенологического обследования, контакты с больными туберкулезом, социальные условия жизни, сопутствующие заболевания, прием препаратов по поводу этих заболеваний, ответ на начальную терапию и т.д.).

Проводился трехкратный микроскопический анализ мокроты на кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (КУМ) и исследование на неспецифическую микрофлору. Проводилась туберкулинодиагностика (с 2МЕ туберкулина), которая помогает верифицировать туберкулез ВГЛУ. Использовались данные рентгенографии, компьютерной томографии органов грудной клетки, функции внешнего дыхания, УЗИ плевральной полости, микробиологическое и цитологическое исследование экссудата плевральной жидкости.

По показаниям проводилось видеоторакоскопическое исследование легких и плевры с биопсией, бронхоскопия с различными видами биопсий, проведение цитологического исследования бронхоальвеолярного смыва.

Использовались также иммунологические методы: определение циркулирующих иммуноглобулинов и иммунных комплексов, иммуноферментный анализ (ИФА), H37Rv. Проведение

полимеразно-цепной реакции (ПЦР) мокроты, крови, плеврального экссудата, мочи, помогало уточнить инфекционную природу воспаления в легочной ткани и повышало эффективность диагностики.

При необходимости проведения инвазивных методов диагностики, больные были госпитализированы в ЦНИИТ РАМН.

**Результаты исследования.** Наиболее частое совпадение диагноза отмечалось у больных со следующими направительными диагнозами: бронхиальная астма (БА) – 87,2%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 68,4%, саркоидоз – 59,8%. При направительном диагнозе туберкулез, совпадение диагноза отмечалось лишь в 23,1% случаев. Как оказалось, ни в одном случае не подтверждены диагнозы острого бронхита, экзогенно-аллергического альвеолита и предполагаемой этиологии плевритов.

Анализ диагнозов, установленных в КДЦ РАМН, при направительном диагнозе туберкулез легких представлен на рисунке 2.

Так, под «маской» диагноза туберкулез легких скрывались саркоидоз легких в 22,8% случаев, рак легкого в 17,2%, пневмонии – 14,3%, лишь в 22,9% случаев направительный диагноз туберкулез легких был подтвержден в КДЦ РАМН.

Интересен анализ ошибок при направительном диагнозе пневмония (рис. 4). Оказалось, что после верификации диагноза совпадение составило 53,3%. В то же время, были выявлены такие заболевания как экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) - 2,1%, идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) - 2,3%, рак легкого (6,7%), саркоидоз легких – 2,2%. Важным, на наш взгляд, является то, что у больных с диагнозом пневмония в 33,4% случаев был выявлен туберкулез легких.

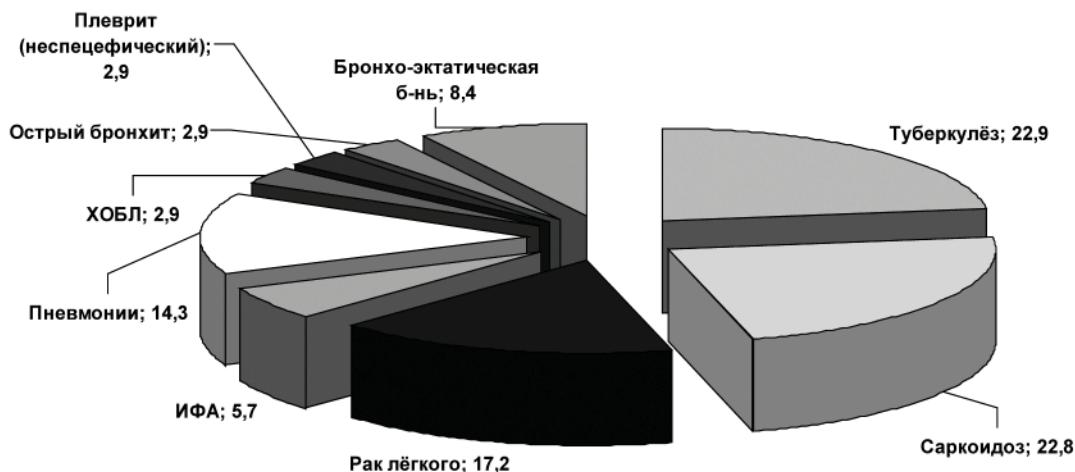


Рис. 2. Ошибки диагностики при направительном диагнозе туберкулеза легких

### Алгоритм обследования на догоспитальном этапе



Рисунок 3.

От момента обращения в КДЦ РАМН до установления диагноза проходит 1 – 3 недели. Этому способствует адекватное использование диагностических тестов и консультации ведущих специалистов. В то же время, анализ наших данных показал, что в сомнительных случаях от момента первого обращения к врачу до установления диагноза в условиях учреждений ПМСП требуется от 6 месяцев до 5 лет.

Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов показал, что в большинстве случаев неверно выставленных диагнозов больные были недостаточно и бессистемно обследованы, отсутствовали архивные рентгенограммы, микробиологическое исследование мокроты, плеврального экссудата, функциональные исследования легких, не было уделено должного внимания анамнезу заболевания. При диссеминированных процессах в легких больные не направлялись ни на компьютерную томографию легких, ни на бронхоскопию или видеоторакографию с биопсией. Практически полное отсутствие у направленных в КДЦ ЦНИИТ РАМН больных микроскопического исследования мокроты по Цилю-Нильсену даже при направительном диагнозе туберкулез, отсутствие данных об исследовании плеврального экссудата у всех больных с плевритами, плохо собранный анамнез, свидетельствует о недостаточности уровня знаний врачей ПМСП о проблемах раннего выявления туберкулеза. Необходим более

тесный контакт между врачами ПМСП и фтизиатрами. Некоторые больные до верификации диагноза подвергались неадекватной медикаментозной терапии, что значительно усугубляло течение процесса и вызывало, в ряде случаев, ятрогенные осложнения.

Эффективность диагностики туберкулеза и других болезней легких на догоспитальном этапе можно повысить, используя разработанный в центральном НИИ туберкулеза алгоритм обследования больных [1,2,3].

Таким образом, приведенные выше сведения еще раз подтверждают необходимость интеграции врачей общей практики, пульмонологов, фтизиатров, знания ими многих смежных медицинских специальностей и конструктивного взаимодействия между ними. Необходимо широкое внедрение в практическую медицину современных диагностических технологий, которые помогут своевременно верифицировать диагноз и, соответственно, своевременно и адекватно лечить больных с различной патологией бронхолегочной системы, в том числе туберкулез легких, что не только предупредит его распространение, но и значительно уменьшит частоту запущенных форм заболевания.

#### Выводы

1. Анализ причин диагностических ошибок показал отсутствие стандартизованного подхода

да к диагностике болезней легких, недостаточность уровня знаний врачей-терапевтов и врачей-лаборантов ОЛС, а также недостаточность оснащения организаций ОЛС.

2. Применение новых диагностических технологий позволяет ускорить процесс диагностики и повысить его эффективность.

3. Предложенный алгоритм позволяет оптимизировать диагностику заболеваний легких на догоспитальном этапе.

4. Необходимо систематическое обучение врачей ОЛС современной тактике по диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний легких.

### Литература

1. Готовность врачей первичной медико-санитарной помощи участвовать в борьбе с туберкулезом в России /Е.Юрасова, Е.Белиловский, О.Демихова, В.Пунга, Т.

2. Диагностика и химиотерапия туберкулеза органов дыхания. Пособие для врачей под ред. Мишина В.Ю., Чуканова В.И., М.2003, 47с.

3. Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных эпидемических условиях/ Е.Д.Юрасова, О.В.Демихова, В.В.Пунга//Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 9. - С. 3-7.

4. Морозова, Т.Сомова, Хасаншин Г., Кузнецова М.// The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2010. – Vol. 14 (11), Sup.2: S129.

5. Хоменко А.Г., Озерова Л.В. и др. «Принципы дифференциальной диагностики диффузных поражений легких» Проблемы туберкулеза.,1991, №11, стр. 33-37.

6. Хоменко А.Г. «Туберкулез» Руководство для врачей. 3-е издание, М. 1998. 493 с.

7. Черняев А.Л. «Диагностические ошибки в пульмонологии» Пульмонология, 2005, №3, стр. 3-11.

8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Черниховская Н.Е. «Пневмония». М. 2002, 232 с.

9. Bordin P., Da Col P.L., Peruzzo P. et al. Causes of death and clinical diagnostic errors in extreme aged hospitalized people: a retrospective lineolnecropsy survey. J. Yerontos., Diolodical. Sei Med 1999; 54(11); 554-559.

### Резюме

Изучена медицинская документация 2996 больных, обратившихся в клиничко-диагностический центр ЦНИИТ РАМН в течение 2010 года по поводу болезней органов дыхания. Показано, что на догоспитальном этапе довольно часто не удается правильно установить диагноз. Причины диагностических ошибок: отсутствие стандартизованного подхода к диагностике болезней легких, недостаточность уровня знаний врачей-терапевтов и врачей-лаборантов ПМСП, а также недостаточность оснащения организаций ПМСП необходимой аппаратурой. Туберкулез легких подтвержден лишь в 23% случаев, у 33,4% больных направленных с диагнозом пневмония, были установлены различные

формы туберкулеза легких. Необходимо отметить, что применение современных диагностических технологий и дифференциально-диагностического алгоритма помогает своевременно и точно установить диагноз. Эффективность такого подхода показана в данной работе.

### Summary

#### Possibilities in diagnosis of tuberculosis and other lung diseases at pre-hospital stage

The medical records of 2996 patients who applied to the clinicodiagnostic center of CTRI RAMS because of respiratory diseases during 2010 were studied. It is revealed that quite often it is not possible to make correct diagnosis at pre-hospital stage. The causes for making diagnosis mistakes are the following: lack of standardized approach in diagnosis of lung diseases, lack of knowledge of physicians and laboratory doctors at primary health care institutions, medical equipment insufficiency at primary health care institutions. Pulmonary tuberculosis was confirmed only in 23% of cases and in 33.4% of cases with entrance diagnosis of pneumonia various forms of pulmonary tuberculosis were detected. It should be noted that application of modern diagnostic techniques and differential-diagnostic algorithm helps to diagnose duly and precisely. The efficacy of such approach is shown in this paper.

### PARTICULARITĂȚILE TUBERCULOZEI PULMONARE CU PROCESE EXTINSE LA ADOLESCENȚI

*C. Iavorschi<sup>1</sup>, Stela Kulcițkaia<sup>1</sup>, Valentina Vilc<sup>1</sup>, Sofia Alexandru<sup>2</sup>, Nadejda Pisarenco<sup>2</sup>, V. Cebotari<sup>2</sup>, Oxana Lăsaç<sup>1</sup>, Catedra Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup> IMSP, SCMFP, Chișinău<sup>2</sup>*

În ultimii ani, în rândul adolescenților, precum și adulților, se înregistrează un număr tot mai mare de pacienți cu tuberculoza pulmonară progresivă [6, 9, 10, 13].

Vârsta de adolescență (pubertate) – o perioadă de la începutul pubertății până la finalizarea acesteia, pentru fete între 12 - 18 ani, pentru băieți 13 – 18 ani. Adolescenții au particularități biomedicale și psihosociale care îi diferențiază de copiii mai mici și de adulți. Datorită acestor particularități adolescenții sunt incluși în grupa de risc nu numai pentru TB, dar și întreaga patologie generală [5, 8, 14]. Procesele rapide de dezvoltare fizică, sexuală, mentală, schimbarea bruscă a comportamentului în legătură cu dorința de

a ieși de sub tutela adulților sunt responsabili pentru riscul crescut de a dezvolta tuberculoza și evoluția nefavorabilă a acestei maladii. Fetele, la care schimbările hormonale sunt mai rapide fac TB de două ori mai frecvent comparativ cu băieții și procesele specifice sunt mai avansate. Un rol important joacă extinderea comunicării, creșterea riscului de contact cu pacienții TB. Un factor de risc important sunt deprinderile nocive: fumatul, utilizarea alcoolului și drogurilor. Au importanță o atitudine neserioasă față de sănătatea lor, activitatea sexuală timpurie, sarcina, dezadaptarea socială. Situația epidemiologică a tuberculozei în rândul adolescenților este caracterizată printr-un număr mare de infectați prin TB și morbiditatea sporită [4, 5, 7, 11, 12].

În adolescență se întâlnește tuberculoză atât de genă primară cât și secundară. În condițiile de epidemie a tuberculozei dominează formele secundare ale procesului. Tuberculoza secundară la această vârstă se dezvoltă preponderent sub influența suprainfecției ca rezultatul contactului permanent cu pacient bacilifer [1, 2, 3, 6, 13].

Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (1994), termenul de „procese extinse a tuberculozei pulmonare” este folosit pentru a descrie tuberculoza, caracterizată prin leziuni extinse – pe radiografia în ansamblu, în proiecția directă o zonă mai mult de 10 cm<sup>2</sup>.

În literatura de specialitate sunt puține lucrări și cercetări științifice asupra cauzelor, creșterii continuă a formelor extinse a tuberculozei la adolescenți. Aceasta și a fost baza pentru un studiu mai detaliat a aspectelor de evoluție clinică a tuberculozei, determinarea factorilor de risc și aprecierea eficacității tratamentului tuberculozei la adolescenți.

**Scopul.** Studiarea structurii, particularităților manifestărilor și evoluției clinice a tuberculozei pulmonare cu procese extinse la adolescenți.

**Material și metode.** Au fost studiate și analizate 47 de cazuri cu forme clinice de tuberculoză pulmonară extinsă la adolescenți, care s-au aflat pentru tratament în secția copii a IMSP SCMF, Chișinău pe parcursul anilor 2009 – 2010. Din numărul total de pacienți au fost 27 de fete și 20 de băieți de vârstă pînă la 18 ani cu forme de tuberculoză extinsă. Din municipiul Chișinău au fost 14 copii, din localitățile rurale - 33 de copii.

Tuberculoza extinsă la adolescenți a fost cel mai frecvent stabilită în grupul de vârstă cuprins între 16 și 17 ani - la 31 pacienți, cu vârstă cuprinsă între 13 și 15 ani au fost 11 adolescenți și 5 adolescenți aveau vîrsta între 17 și 18 ani la momentul stabilirii diagnosticului de tuberculoză pulmonară extinsă.

**Rezultate.** Depistarea adolescenților cu forme

de tuberculoză extinsă a fost prin calea pasivă în 31 cazuri (66,0%), prin adresare la medicul de familie cu semne clinice caracteristice pentru tuberculoza pulmonară. Prin calea activă - examenul profilactic al grupelor de risc, în special - contagiul tuberculos, au fost depistați 16 adolescenți (34,0%). Dintre toate cazurile depistate pe calea activă doar un copil nu prezenta acuze la ziua internării. La majoritatea dintre cei 16 depistați activ (15 copii) au fost evidențiate semne clinice, prezente anterior timp îndelungat, dar nu s-au adresat la medic și „îngrijorarea” părinților referitor la starea sănătății copiilor a apărut doar după suspectarea tuberculozei de către medic. Boala a avut un debut lent în 31 de cazuri (2/3 din copii, 67,0%), ce a influențat neadresarea la medic pentru investigații și tratament. În toate 46 de cazuri cu clinică manifestă au fost prezente tusea și scăderea ponderală.

Constatarea contactului cu alt bolnav de tuberculoză pulmonară în anamneză a stabilit elucidarea evidentă a acestui din urmă în 31 din cazuri, dintre care în 13 cazuri sursa de infecție avea stabilită multitudine rezistență. Contactul cu alt bolnav de tuberculoză pulmonară a fost în familie la 20 de adolescenți, care ulterior au dezvoltat forme extinse de tuberculoză pulmonară, în restul 11 din cazuri contagiul a fost deosebit de durată lungă - mai mult de 3 luni, dar fiind la domiciliu, la locul de studii, de vecinătate sau de rudenie. Din focar de deces de tuberculoză au fost 12 bolnavi adolescenți (25,5%) cu tuberculoză pulmonară extinsă, dintre care în 4 cazuri era deces dublu - ambii părinți au decedat de tuberculoză pulmonară. Dintre 20 de cazuri cu contagiul în familie și 31 de prezență evidentă a contagiului cu infecție tuberculoasă, drept sursă de infecție a fost considerat tatăl bolnav de tuberculoză pulmonară la 13 adolescenți.

Din 31 de adolescenți depistați prin adresare 14 (45,2%) erau din focare de tuberculoză, dar examinarea conform planului nu a dus la depistarea oportună a formelor clinice de tuberculoză.

Analiza factorilor sociali, care favorizează apariția tuberculozei, a stabilit că 32 de adolescenți aveau menționate la internare condiții nefavorabile la domiciliu și anume: locuiau în încăperi nespațioase, întunecoase, aglomerate, fără respectarea igienei sanitare. 18 adolescenți aveau un singur părinte și 18 bolnavi erau din familii numeroase – cu trei copii și mai mult. Calitatea alimentației a fost apreciată necalitativ și incorectă la 29 din adolescenți diagnosticați ulterior cu tuberculoză pulmonară extinsă.

Numai la 5 adolescenți din 31, fiind din focare de infecție tuberculoasă, la care ulterior s-a stabilit tuberculoză pulmonară extinsă au fost date certe despre efectuarea chimioprofilaxiei în trecut.

Majoritatea adolescenților – 46 (97,9%) au prezentat la internare acuze și semne de debut ale bolii.

Debutul bolii a fost acut în 15 cazuri (31,9%), întotdeauna fiind menţionate ascensiunile termice şi tusea ca semne clinice de debut şi aceasta a influenţat evoluţia clinică sub formă de „mască pneumonică” cu indicarea tratamentului antibacterian nespecific până la suspectarea tuberculozei - în 19 cazuri (40,4%). Şi acest tratament antibacterian nespecific întotdeauna era urmat de o ameliorare clinică, fără dinamică radiologică la finisare. În restul - 2/3 de cazuri (31) debutul a fost lent, cu o evoluţie trenantă şi tablou clinic moderat exprimat, care a dus la neadresarea după asistenţă medicală, necătfînd la clinica suspectă de tuberculoză şi necătfînd la cunoaşterea despre contactul cu bolnavii de tuberculoză pulmonară.

Printre 31 din pacienţi depistaţi prin calea pasivă, toţi aveau prezenţa semnelor clinice caracteristice pentru tuberculoza pulmonară. Doar 1 copil la momentul internării nu avea semne clinice - acuze, dar prin examenul obiectiv au fost stabilite semnele sindromului de intoxicaţie şi în acest caz. În tabloul clinic au fost determinate sindromul bronhopulmonar şi de intoxicaţie cu acelaşi grad de exprimare. Acuzele cele mai frecvente au fost: tusea timp îndelungat (mai mult de 3 săptămîni) şi scăderea ponderală - în toate cazurile cu confirmare a tuberculozei pulmonare extinse. Inclusiv 3 adolescenţi bolnavi aveau hemoptizie şi 5 bolnavi prezentau sindrom algic la internare în secţie.

Prin examen obiectiv la internare au fost constatate semne clinice ale sindromului de intoxicaţie şi bronhopulmonar cu diferit grad de manifestare la 38 (80,9%) adolescenţi cu tuberculoză pulmonară extinsă. Sindromul „poliadenie periferică” era prezent la internare la 34 adolescenţi. Starea generală a fost apreciată „gravă” în 6 (12,8%) şi de gravitate medie starea generală a fost apreciată la 32 din adolescenţi cu tuberculoză extinsă.

Lipsa cicatricei post-BCG la adolescenţii cu tuberculoză pulmonară extinsă s-a constatat la 6 pacienţi, la 2 adolescenţi semnul postvaccinal fiind necătfînd iar în rest era prezent unul sau două cicatrice post-BCG cu diametrul 4 - 8 mm pe braţul stîng, în 21 şi 18 cazuri respectiv.

Patologia asociată cel mai frecvent menţionată la adolescenţii cu TB pulmonară extinsă a fost cea a aparatului respirator: în 7 cazuri (14,9%) - IRVA frecvente şi bronşita cronică; 11 copii aveau retard psihic şi fizic, 5 copii cu diagnosticul stabilit de amegdalită cronică şi cîte un copil cu antecedente de diabet zaharat insulinodependent, enterobioză, dermatită alergică, HVB şi ciroză biliară. La 12 (25,5%) adolescenţi părinţii nu menţionau careva maladie asociată.

Testul tuberculinic intradermal cu 2 UT a stabilit hiperergie la 16 adolescenţi (34,0%) cu TB pulmonară extinsă, în 26 (55,3%) cazuri se determină normer-

gie şi la 5 bolnavi (11,6%) cu TB pulmonară extinsă rezultatul IDR Mantoux 2 UT este „negativ”.

Pentru evidenţierea BAAR ca material patologic a fost folosită sputa în 46 cazuri - majoritatea din pacienţi aveau tuse productivă şi numai în cazul fără tuse drept material pentru examinare a fost lavajul bronşic.

Examenul microscopic pentru depistarea BAAR la pacienţii cu tuberculoză pulmonară extinsă a fost pozitiv în 40 cazuri, pozitiv 1”+” a fost la 29 adolescenţi bolnavi, pozitiv 2”+” a fost la 3 pacienţi şi frotiu cu BAAR „intens pozitiv”, 3”+” au avut 8 pacienţi. Cu rezultat „negativ” al microscopiei sputei au fost 7 adolescenţi (36,2%).

Analiza bacteriologică a sputei pentru depistarea *Mycobacterium tuberculosis* a stabilit creşterea pe medii de cultură în 26 de cazuri, dintre care testul sensibilităţii a constatat multidrogrezistenţă la 16 adolescenţi cu TB pulmonară extinsă, monorezistenţă la Isoniazidă s-a stabilit în 2 cazuri şi polichimio-rezistenţă a fost stabilită într-un caz. În 13 cazuri sensibilitatea la antituberculoase a fost păstrată iar în 17 cazuri rezultatul final al însămîntărilor pe medii de cultură a fost „negativ”.

Examenul radiologic a fost decisiv în procesul de stabilire a diagnosticului clinic în 34% din cazuri. Efectuarea examenului radiologic a permis întotdeauna de a determina caracterul procesului specific, forma clinică de TB, extinderea procesului şi prezenţa complicaţiilor.

Examenul radiologic a stat la baza aprecierii obiectivităţii eficacităţii tratamentului prin stabilirea rezorbţiei elementelor infiltrative, a diseminărilor bronhogene şi închiderea cavităţilor distructive. În unele cazuri lipsa dinamicii la examenul radiologic pe fond de tratament iniţiat a permis de a suspecta TB MDR.

Examenul radiologic a fost de importanţă prioritară în schema de examinare a copiilor cu TB pulmonară extinsă. S-au depistat procese pulmonare cu localizare bilaterală la 25 (53,2%) bolnavi, semne de distrucţie pulmonară au avut 38 (80,8%) bolnavi (în raport cu 40 bolnavi cu frotiul pozitiv), dintre care diseminare bronhogenă aveau 35 (74,5%) copii bolnavi. În trei cazuri procesul a fost cu complicaţie - Pleurezie exudativă. Un copil avea stabilit diagnosticul clinic de Tuberculoză miliară, iar în restul cazurilor - 46 drept diagnostic clinic stabilit a fost TB pulmonară infiltrativă. În 6 cazuri cu tuberculoză pulmonară extinsă şi drogrezistentă s-au stabilit prin examenul radiologic semne de proces cronic: caverne cu pereţi groşi, fibroşi şi fibroză pulmonară cu micşorare în volum şi deplasarea organelor mediastinului.

Tratamentul cu preparate antituberculoase a fost

conform categoriilor DOTS în dependență de tipul pacientului și în dependență de spectrul de sensibilitate. Cu calificativul „Caz Nou” au fost 43 de adolescenți bolnavi de TB pulmonară extinsă, cu Recidivă de TB au fost 3 adolescenți și unul era după abandonarea tratamentului antituberculos.

În urma terapiei cu preparatele de bază s-a stabilit abacilarea prin examenul microscopic peste 2 luni de tratament cu preparate de linia I în 22 cazuri, ce alcătuiește mai mult de 1/2 – 55,0% dintre cei cu microscopie pozitivă la depistare. La pacienții cu TB MDR confirmată s-a administrat terapia antituberculoasă conform schemelor standardizate în cohorta Strategiei DOTS Plus, iar celor cu polichimiorezistență și monorezistență s-a efectuat tratament specific conform schemei din Anexa 15j a Ordinului Nr. 180 în vigoare.

Durata spitalizării adolescenților cu forme clinice de tuberculoză pulmonară extinsă a fost în 35 din cazuri (74,5%) mai mare de 180 zile.

Evoluția bolii și eficacitatea tratamentului a fost apreciată clinic și conform rezultatelor examenului microscopic, bacteriologic și radiologic. Ameliorare clinică se constată peste 2 luni de tratament la 31 (66,0%) din pacienți, inclusiv și la cei cu drogrezistență, chiar dacă dinamica radiologică la aceștia era torpidă. Peste 5 luni de tratament conform schemei se constată ameliorare clinică la 47 (100%) pacienți. Toți bolnavii au adăugat în greutate după a 2-a lună de tratament. Rezultatul tratamentului la pacienții adolescenți cu forme clinice de tuberculoză pulmonară extinsă a fost pozitiv întotdeauna. Tratamentul a fost bine tolerat. Reacție adversă evidențiată pe fondul tratamentului la pacienții cu forme de tuberculoză pulmonară extinsă a fost stabilită la Pirazinamidă - 2 cazuri și la Ethionamidă - 1 adolescent, cu manifestări clinice din partea tractului gastrointestinal în toate trei cazuri.

Dinamica radiologică la adolescenții bolnavi de TB pulmonară extinsă a fost apreciată prin repetarea examenului radiologic pe fond de tratament antituberculos la 2-3 și 5 luni. Acesta a demonstrat dinamică pozitivă radiologică la 2 luni la 12 bolnavi (25,5%), la 3 luni de terapie- la 20 (42,6%) și la restul 31,9 % cazuri dinamica pozitivă a fost doar după 5 luni de tratament, preponderent la cei cu drogrezistență.

#### Caz clinic

Adolescentul C., băiat, vârsta de 16 ani (01.12.1993), a fost transferat din IMSP SCMC „Valentin Ignatenco” în secția copii a IMSP SCMF la 25.08.2010 cu acuze: tuse seacă chinuitoare, dispnee moderată mixtă, pronunțată și în repaos, hemoptizie, transpirații nocturne abundente, inapetență, pierdere ponderală în jur de 4 kg, astenie.

**Istoricul bolii:** Depistat prin adresare. S-a îmbolnăvit la începutul lunii august 2010, cu 2 săptămâni până la internarea în secția de copii IMSP SCMF.

Debutul bolii a fost acut cu ascensiuni termice înalte (febră până la 40, persistente și repetate după administrarea diferitor antipiretice), tuse seacă chinuitoare frecventă, dispnee de tip mixt moderată, hemoptizie repetate ori (de 3 ori observată evident).

S-a efectuat tratament cu un antibacterian nespecific, în condiții de ambulator cu diagnosticul de angină, cu ameliorare ușoară a stării generale. La 20 august 2010 a fost internat în IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”, secția de pediatrie nr. 2 cu suspexie la pneumonie acută, unde s-a efectuat o cură adecvată de tratament antibacterian nespecific cu antibiotic cu spectru larg de acțiune, administrat parenteral. În rezultatul tratamentului a fost stabilită progresarea radiologică a procesului pulmonar. În secția de pediatrie nr. 2 s-a aflat până la 25 august 2010, când după consultația ftiziopneumologului s-a suspectat etiologie tuberculoasă a procesului pulmonar, luând în considerație și concretizarea ulterior la copil a contactului cu sora mai mare, decedată de TB MDR în iunie 2010. În legătură cu aceasta a fost transferat în secția copii IMSP SCMF, pentru investigații, diagnostic și tratament.

*Anamneza vieții.* Este născut de la sarcina IV, nașterea II, cu greutatea la naștere 2 800 gr.

*Antecedente personale.* De la vârsta de câteva luni după naștere s-a stabilit diagnosticul de epilepsie. Este frecvent bolnav cu IRVA.

Locuiește cu părinții în casă proprie cu condiții satisfăcătoare. Părinții nu au loc de muncă stabil.

*Anamneza epidemiologică.* Sora mai mare, de vîrstă adultă a decedat de tuberculoză pulmonară MDR în luna iunie 2010. Despre investigațiile necesare de efectuat ca fiind contact nu sunt date, nu s-au petrecut.

**Examenul obiectiv la internare în s/copii SCMF:** Starea generală de gravitate medie cu sindrom de intoxicație și bronhopulmonar moderat pronunțate.

De nutriție scăzută. De constituție - astenic. Limfadenopatie periferică: g/l de gragul II, în 4 grupe (cervicali anterior, cervicali posterior, submandibulari, axilari) elastici, mobili, indolori, neaderenți, neconfluenți. Tegumente palide, cu turgur și elasticitate diminuate. Hipotonie musculară. Țesut adipos subcutan diminuat uniform. *Aparatul respirator.* Torace în formă de cilindru. Hemitoracele sîng participă asimetric în actul de respirație, micșorarea amplitudinii respiratorii. Palpativ - frează vocal accentuat. Percutor - matitate pe stînga. Auscultativ pe stînga respirație diminuată și unice raluri crepitante. Alte date ale

examenului obiectiv sunt fără modificări patologice. Greutatea 56 kg. Înălțimea - 182 cm.

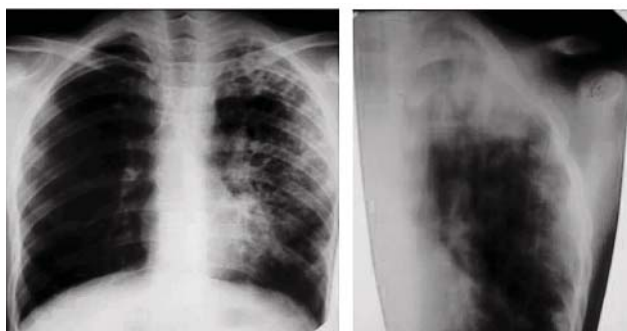
#### Examenul explorativ:

*Hemograma* din 26. 08. 2010: Hgb - 11,6 gr/dl, Eritrocite - 4,58\*10<sup>12</sup>/ul, Leucocite - 11,9\*10<sup>9</sup>/ul, limfocite - 26,8%, monocite - 2,5%, granulocite - 70,6%, Hct - 37,4%, Trombocite - 340\*10<sup>9</sup>/ul, I.C. - 0,77, VSH - 18 mm/oră.

*IDR Mantoux 2 UT* la 30 august 2010 - papulă 12 mm.

*Microscopia sputei la BAAR 3 probe* - negative la depistare și pe parcursul tratamentului.

*Radiograma cutiei toracice* din 20. 08. 2010. Din dreapta în S1, S2 și S10 desenul pulmonar este accentuat cu unice opacități nodulare de intensitate medie cu contur difuz. Din stînga în S1-2, S3, S4, S6 și S10 - multiple opacități nodulare polimorfe după dimensiuni, de intensitate medie, cu contur difuz și cu sectoare neregulate de distrucție = 1,0 cm.



S-a stabilit *diagnosticul clinic*: Tuberculoză pulmonară infiltrativă bilaterală (S1, S2 și S10 dr., S1-2, S3, S4, S6, S10 st.), faza evolutivă, BAAR negativ, Caz nou, gr. IA. Categoria I de tratament după DOTS.

*Tratamentul*. Pe fondalul administrării tratamentului specific conform schemei standard Categoria I DODS, caz nou, starea generală clinic nu s-a ameliorat, a persistat sindromul de intoxicație și cel bronhopulmonar. Reieșind din faptul că copilul este din focar de deces TB - sora a decedat de TB pulmonară cu rezistență MDR, după consilierea părinților și discuție clinică la Comitetul de Recrutare al Programului DOTS Plus, s-a decis inițierea și s-a administrat tratament empiric în Cohorta DOTS Plus.

După 5,5 luni de tratament, faza intensivă, s-a obținut dinamică clinică și radiologică pozitivă. A scăzut evident intensitatea sindromului de intoxicație și bronhopulmonar deja după 2 luni de tratament cu preparate de linia II, iar dinamica radiologică pozitivă s-a stabilit la 29 noiembrie 2010 și la 07 februarie 2011, respectiv la 3 și 5 luni de tratament. A fost externat la 177 zile pentru prelungirea tratamentului în condiții de ambulator.

**Discuții.** Evoluția tuberculozei la adolescenți are particularitățile sale. Cunoașterea lor este importantă pentru diagnostic, diagnostic diferențial, tratament, ținând cont de factorul de vîrstă, prezența unor boli concomitente, mediul social al adolescenților. Majoritatea adolescenților sunt infectați înainte de a depista la ei contact strîns cu părinții sau rudele apropiate bolnavi de tuberculoză.

Atunci cînd la medicul de familie se adresează copii și adolescenți cu acuze, suspiciunea la tuberculoză trebuie să apară în caz de procese inflamatorii de orice localizare cu evoluție atipică și cronică, recidivante, care nu se supun tratamentului, deasemenea, intoxicația, febră de etiologie necunoscută, tuse mai mult de 3 săptămîni, retardul fizic. Așa pacienți trebuie să fie examinați cu suspecție la tuberculoză și în caz de necesitate referiți la ftiziopneumolog. Tuberculoza la adolescenți, depistată precoce se supune bine tratamentului. Tuberculoza nedepistată sau depistată tardiv poate provoca moarte sau să devină cronică. În cel mai bun caz tuberculoza nedepistată la copii se rezolvă cu autovindecare și formarea petrificatelor mari, care predispon la apariția tuberculozei secundare în adolescență sau la maturitate.

În prevenirea tuberculozei joacă un rol important ameliorarea nivelului de trai, alimentația corectă și educația fizică a copilului. Măsurile de profilaxie specifică includ vaccinarea BCG, chimioprofilaxia. De mare importanță este avertizarea contactului strîns prelungit al copiilor cu pacienți baciliferi. Condiția principală a prevenirii contactului este depistarea precoce a tuberculozei la adulți. Astfel, prevenirea, depistarea precoce și vindicarea tuberculozei la adolescenți este o condiție necesară pentru rezolvarea problemei de tuberculoză.

#### Concluzii

- Unul din motivele principale ale formării proceselor extinse de tuberculoză pulmonară la copii și adolescenți este depistarea tardivă a bolii.
- În structura formelor clinice la adolescenți cu TB pulmonară extinsă formele secundare ale bolii au fost diagnosticate în 100% din cazuri, cu localizare bilaterală a procesului specific în 53,2% cazuri. În toate cazurile cu clinică manifestă au fost prezente tusea și scăderea ponderală.
- Contactul cu sursa de infecție a fost depistat în 31 (65,9%) din cazuri, iar din cei depistați prin adresare 14 (45,2%) erau din focare de tuberculoză, dar examinarea conform planului nu a dus la depistarea oportună a formelor clinice de tuberculoză. Contact în familie a fost la 20 (64,5%), contact mai mult de 3 luni - la 11 (35,4%) adolescenți. Din focar de deces de tuberculoză au fost 12 adolescenți (25,5%).



- Prin examenul profilactic au fost depistați 34% pacienți, fiind cu evoluție clinică variată.
- Tratatamentul, monitorizarea și evidența ulterioară a adolescenților cu TB pulmonară extinsă este similară cu aceasta la adulți.
- TB pulmonară la adolescenți are caracteristici similare cu TB la adulți, care evidențiază rolul important al adolescenților în transmiterea bolii în comunitate.
- Profilaxia, depistarea precoce și vindecarea tuberculozei la adolescenți – o condiție necesară pentru rezolvarea problemei de tuberculoză.

#### Bibliografie selectivă

1. Alvarez Martín T, Merino Arribas JM, Ansó Oliván S, Montero Alonso R, Gil Rivas MT, Aldea Martínez J, Sánchez Martín J. Clinical and radiological characteristics of primary tuberculosis in adolescents. *An Esp Pediatr*. 2000 Jan;52(1):15-9.
2. Im BC, Kim Y, Kim KS, Kim YW, Kim EY, You EJ, You JH, Cho HM. Clinical Review of Pulmonary Tuberculosis in Teenagers According to the Involved Lung. *Korean J Pediatr Infect Dis*. 2010 Dec;17(2):148-155.
3. de Pontual L, Balu L, Ovetchkine P, Maury-Tisseron B, Lachassinne E, Cruaud P, Jeantils V, Valeyre D, Fain O, Gaudelus J. Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):930-2.
4. Белобородова И. Г., Чугаев Ю. П. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей старшего школьного возраста и подростков // Пробл. туб. и бол. легк. – 2003. – № 6. – С. 6–9.
5. Губкина М. Ф., Овсянкина Е. С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков // Пробл. туб. и бол. легк. – 2005. – № 1. – С. 10–13.
6. Келасова Н.А. Туберкулез органов дыхания у подростков. Основные причины формирования распространенных процессов. Дисс. ... канд.мед.наук. Москва - 2007.
7. Копылова И.Ф., Смердин С.В., Вертячих М.Г. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков // Кемерово – 2007, - 152 с.
8. Похитонова М. П. Клиника, диагностика и профилактика туберкулеза у детей. – М., 1965. – 300с.
9. Полуэктова Ф. Г. Особенности течения и эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у подростков. Дисс. ... канд.мед. наук. Москва – 2004
10. Русакова Л. И. Остропрогрессирующие формы легочного туберкулеза у подростков // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С. 31–34.
11. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей / под. ред. Е. И. Янченко, М. С. Греймер. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб, 1999. – 336 с.
12. Туберкулез у детей и подростков. Руководство / под. ред. О. И. Король, М. Э. Лозовской. – СПб., 2005. – 424 с.
13. Фирсова В.А. Туберкулез у подростков: диагностика, клиника, лечение. // Пробл. туб. и бол. легк. – 2003. – № 3. – С. 23–26.
14. Щеплягина Л. А. Прогноз развития научных исследований в педиатрии на 2006-2010 гг. / В. Ю. Альбицкий [и др.] // Вопросы современной педиатрии: научно-практический журнал / Союз педиатров России (М.). — 2006. — Том 5, N 6. — С. 106-109.

#### Rezumat

Scopul acestui studiu a fost de a investiga particularitățile clinice și radiologice a tuberculozei pulmonare cu procese extinse la adolescenți. Prin examenul profilactic au fost depistați 34% din pacienți. Contact cu bolnavii de tuberculoză s-a constatat în 65,9% din cazuri. Formele secundare a bolii au fost diagnosticate în 100% din cazuri. Ambii plămâni au fost afectați la 53,2% de pacienți. La 80,8% adolescenți procesul a fost cu distrucție a țesutului pulmonar. TB pulmonară la adolescenți are caracteristici similare cu TB la adulți, care evidențiază rolul important al adolescenților în transmiterea bolii în comunitate.

#### Summary

#### Particularities of pulmonary tuberculosis with extensive processes in adolescents

The aim of this study was to investigate clinical and radiological particularities of pulmonary tuberculosis with extensive processes in adolescents. Prophylactic examinations revealed 34% of the patients. A history of contact with TB was found in 65.9%. Secondary forms of the disease were diagnosed in 100% of cases. Both lungs were affected in 53.2% of the patients. In 80.8 % of the adolescents, the process was accompanied by destructions. Pulmonary TB in adolescents has similar characteristics to TB in adults, evidencing the important role played by adolescents in community disease transmission.

## PARTICULARITĂȚILE TUBERCULOZEI LA ADOLESCENȚI

*Stela Kulcițkaia<sup>1</sup>, Valentina Vilc<sup>1</sup>, Aurelia Ustian<sup>1</sup>, Lara Bivol<sup>2</sup>, Tatiana Bilevici<sup>3</sup>, Aurelia Molodojan, Ala Zamornea<sup>1</sup>*

Catedra Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup>, IMSP, SCMF<sup>2</sup>, CMF Nr. 11 AMT Rîșcani, CMF Nr. 1 AMT Botanica<sup>3</sup>, Chișinău

Republica Moldova se plasează printre țările din Europa cu cea mai înaltă incidență prin tuberculoză. Tuberculoza la adolescenți în Republica Moldova nu este bine studiată, și datele cercetării sunt de mare relevanță. Rămâne relevantă studierea particularită-

ţilor evoluţiei clinice a tuberculozei la adolescenţi. Numărul de lucrări consacrate acestei probleme este nesemnificativ [11, 15, 17, 19]. Rămân nerezolvate multe întrebări şi probleme practice, cum ar fi cercetarea structurii clinice a tuberculozei la adolescenţi, studiu privind rolul tuberculinodiagnosticii, precum şi particularităţile diferitelor forme clinice de tuberculoză la adolescenţi.

Particularitatea vârstei de adolescenţă este cauzată în primul rând de o restructurare profundă a sistemului endocrin, imperfecţiunile şi instabilitatea stării funcţionale a principalelor sisteme de reglementare a organismului, în special în sfera psiho-emoţională, care ne permite să-i referim la grupa de risc, atât în patologia generală cât şi în ftiziologie. Caracterul evoluţiei şi progresarea procesului la aceşti pacienţi este determinată nu numai de masivitatea infecţiei, durata contactului, dar şi de starea de reactivitate nespecifică a organismului [5, 6, 17].

Grupele de risc sunt acele grupuri la care fie riscul de a contracta infecţia tuberculoasă este mai mare decât în populaţia generală, fie probabilitatea de a evolua spre boală odată infectaţi este mai mare. Factorii de risc în dezvoltarea tuberculozei la copii şi adolescenţi sunt studiate de mulţi savanţi [1, 3, 4, 7, 9, 10, 12, 13, 14], dar ei nu sunt constanţi şi sunt supuşi schimbărilor dinamice permanente, în legătură cu ce este necesară modificarea şi perfecţionarea grupelor de risc în dependenţă de situaţia epidemiologică şi social-economică din teren.

În ultimii ani, printre adolescenţi, cât şi printre adulţi, creşte numărul pacienţilor cu forme extinse a tuberculozei pulmonare cu evoluţie progresivă. Incidenţă înaltă a tuberculozei la adolescenţi din focare de infecţie tuberculoasă şi din contacte cu pacienţii bacilari sugerează că regimurile de chimioterapie elaborate anterior, precum şi durata de evidenţă şi tratament nu furnizează întotdeauna efectul dorit [2, 8].

Una din cauzele ineficienţei tratamentului este rezistenţa *M. tuberculosis* la preparatele antituberculoase. Conform A.Г.Хоменко, în anul 1999, rezistenţa la preparate antituberculoase în rândul cazurilor noi a fost identificată în 50,1%, la recidivă - la 81,2%, la cazurile cronice - în 90,2% dintre pacienţi. Frecvenţa tulpinilor rezistente la preparate antituberculoase la adolescenţi cu cazuri noi de tuberculoză pulmonară are tendinţa distinctă de creştere. În marea majoritate a cazurilor se evidenţiază rezistenţa la preparatele antituberculoase de bază [2, 8, 16, 18]. În literatură sunt puţine date privind gradul de rezistenţă a MBT la adolescenţi, precum şi semnificaţia sa, în evoluţia tuberculozei şi a eficacităţii tratamentului.

**Scopul.** Evaluarea particularităţilor evoluţiei cli-

nice ale tuberculozei la adolescenţi şi determinarea factorilor de risc în dezvoltarea tuberculozei pentru optimizarea metodelor de depistare precoce şi îmbunătăţirea activităţilor de control a tuberculozei.

**Material şi metode.** Pentru aprecierea particularităţilor evoluţiei clinice, determinarea factorilor de risc sporit de îmbolnăvire şi eficacitatea tratamentului tuberculozei la adolescenţi au fost analizate 296 cazuri de tuberculoză la adolescenţi în vîrsta de la 14 pînă la 18 ani spitalizaţi în Instituţia Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal Ftiziopneumologie mun. Chişinău în perioada anilor 2007- iunie 2011.

Pentru colectarea materialului primar a fost folosită metoda extragerii informaţiei din formularele medicale şi cele statistice. Diagnosticul tuberculozei a fost confirmat prin testarea tuberculinică, investigaţii bacteriologice şi radiologice.

**Rezultate.** Repartizarea bolnavilor după vîrstă a fost următoarea: 50 (16,89%) au avut vîrsta 14-15 ani, cu vîrsta de 15-16 ani au fost 75 (25,33%), 16 - 17 ani - 80 (27,02%) şi de vîrsta 17-18 ani au fost 89 (30,06%), predominînd adolescenţii în vîrsta de 17-18 (30,06%) ani. Băieţii au suferit de tuberculoză - 148 (50%) proporţional cu fetele - 148 (50%).

După localitate au predominat bolnavii din mediul rural - 197 (66,55%), comparativ cu bolnavii din mediul urban - 99 (33,45%).

Studiind datele despre încadrarea în procesul de studii s-a stabilit, că au predominat adolescenţii organizaţi, alcătuiind 255 (86,14%), din care frecventau: licee - 157 (61,56%), şcoli profesionale - 79 (30,98%), colegii - 20 (7,84%). Adolescenţi neorganizaţi au fost 41 (13,85%).

A predominat metoda pasivă de depistare a tuberculozei (prin adresare cu simptome caracteristice tuberculozei) - în 161 (54,39%) din cazuri. S-a constatat, că din 136 adolescenţi depistaţi prin control profilactic - 69 (50,73%) au fost depistaţi la examinarea sistematică a contingentului din focarele de tuberculoză, aflaţi la evidenţa ftiziologului; 50 (36,76%) - la examinarea sistematică a grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză şi 17 (12,5%) copii prin control medical pentru studii.

În dependenţă de localizarea tuberculozei conform clasificării clinice propuse de OMS şi aprobată în Republica Moldova deosebim tuberculoza: pulmonară, extrapulmonară şi extrarespiratorie.

Diagnosticul de tuberculoză pulmonară a fost cel mai des stabilit - în 226 (76,01%) de cazuri, tuberculoza extrapulmonară a fost stabilită mai puţin decât tuberculoza pulmonară aproximativ de 4 ori, în 66 (22,29%) de cazuri. Tuberculoza extrarespiratorie

comparativ cu tuberculoza pulmonară a fost de 80 de ori mai puțin, s-a întâlnit în 4 (1,35%) din cazuri.

Frecvența formelor clinice conform localizării procesului este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

**Frecvența formelor clinice după localizarea procesului (%)**

Forme clinice	n	%
TB pulmonară	226	76,01
TB extrapulmonară	66	22,29
TB extrarrespiratorie	4	1,35
Total	296	100

După patogeneză tuberculoza se divizează în primară și secundară. La adolescenți a predominat forma secundară, care de obicei este caracteristică pentru adulți. Tuberculoza primară a fost depistată în puține cazuri: complex tuberculos primar în 8 (2,7%) cazuri și TB ganglionilor limfatici intratoracici în 34 (11,48%) de cazuri. Cel mai des diagnostic stabilit a fost forma de tuberculoza secundară – TB pulmonară infiltrativă - 195 (65,87%), cazuri de pleurezie exudativă au fost înregistrate 30 (10,13%), au fost depistate 6 (2,02%) cazuri de tuberculoză diseminată și 2 (0,67%) cazuri de TB generalizată, TB renală - 2 (0,67%) cazuri, TB fibro-cavitară - 1 (0,33%) caz. Cazuri de TB bronșiilor au fost înregistrate la 18 (6,08%) bolnavi.

Au fost constatate și cazuri de tuberculoză cu complicații. Procesul s-a complicat cu hemoptizie în 18 (6,2%) cazuri. Cazuri de TB cu clinica manifestă, cauzate de multiple diseminații au fost 48 (16,21%) de cazuri, cu distrucție - 82 (27,70%) de cazuri, ce indică la adresare și depistare tardivă.

La adolescenții cu localizare pulmonară a procesului s-au studiat datele examenului radiologic. Extinderea procesului în cazurile de TB pulmonară a fost diversă: localizarea extinsă (afectarea a 3 segmente și mai mult) a fost în 97 (32,77%) cazuri, localizare limitată (afectarea a 2 segmente) - în 199 (67,22%) de cazuri. Proces în formele pulmonare a fost localizat unilateral în 175 (59,12%) cazuri, localizare bilaterală, fiind în 121 (40,87%) cazuri.

Au fost analizate rezultatele examenului sputei pentru evidențierea BAAR. La 98 (33,10%) bolnavi examenul sputei pentru BAAR a fost pozitiv, dintre care prin microscopie directă la 36 (36,73%) bolnavi, prin cultură - la 40 (40,81%) și au fost cu rezultat pozitiv atât prin microscopie directă cât și prin cultură 22 (22,44%) adolescenți. Analiza sputei la BAAR prin microscopia directă a fost negativă la 198 (66,89%) adolescenți.

A fost analizată sensibilitatea la preparatele antituberculoase în cazurile culturilor cu rezultat poziti-

tiv - la 62 de pacienți. În 34 (54,8%) cazuri s-a constatat rezistență la preparatele antituberculoase de linia I, dintre care TB MDR a fost diagnosticată la 19 (55,9%) adolescenți, polirezistența la 9 (26,4%) și monorezistență a fost în 6 (17,7%) cazuri.

Aproximativ ½ din pacienți au avut diverse comorbidități. Pe prim plan din maladii concomitente s-au plasat anemiile, în 80 (64,5%) de cazuri, pe locul doi, în 17 (13,7%) cazuri s-au plasat maladiile tractului urinar (pielonefrite, cistite), urmate de maladiile bronhopulmonare în mod egal cu intervenții chirurgicale - câte 9 (7,25%) cazuri, diabet zaharat - 2 (1,6%), pancreatita cronică - 5 (4,03%) și hepatita virală B - 3 (2,4%) cazuri (tabelul 2).

Tabelul 2

**Maladii concomitente (%)**

Maladii concomitente	n	%
Anemie	80	64,5
Maladiile tractului urinar (pielonefrita, cistita)	17	13,7
Maladiile bronhopulmonare (bronșite, pneumoniile)	8	6,45
Intervenții chirurgicale (toracotomie, devierea septului nazal)	9	7,25
Diabet zaharat	2	1,6
Pancreatita cronică	5	4,03
Hepatita virală B	3	2,4
Total	124	100

Studiind datele despre debutul maladiei la adolescenții depistați prin adresare și cu stabilirea ulterior a TB s-a stabilit debut acut la 153 (51,68%) pacienți. Boala a evaluat cu debut subacut la 85 (28,71%) adolescenți. Insidios maladia a debutat la 58 (19,59%) pacienți.

În cazurile depistate prin metoda activă – 136 (46%) au fost aproximativ ¼ pacienți, care prezentau manifestări clinice la momentul examinării, dar nu s-au adresat la medic din diferite considerente.

Datele studiului au confirmat includerea manifestărilor clinice în două sindroame: sindrom de intoxicație, evidențiat la 194 (65,54%) pacienți și sindrom bronhopulmonar - la 180 (60,81%) pacienți. Astfel predomină manifestările clinice ale sindromului de intoxicație în pofida predominării localizării pulmonare a TB la adolescenți.

În procesul de stabilire a diagnosticului de tuberculoză, pînă la confirmare, a fost efectuat tratament nespecific (antibacterial nespecific, simptomatic) la 98 de pacienți, în special referitor la cazurile cu analiza sputei la BAAR prin microscopia directă negativă

Durata tratamentului nespecific în majoritatea cazurilor a fost de pînă la o săptămînă – 46 (47%), pînă la 2 săptămîni au primit tratamentul nespecific 30 (30,6%) adolescenţi, tratamentul nespecific a durat pînă la 3 săptămîni la 13 (13,26%) pacienţi şi mai mult de 3 săptămîni a fost durata acestui tratament doar la 9 (9,2%) bolnavi.

S-au studiat datele despre administrarea chimioprofilaxiei. Adolescenţi, care au primit chimioprofilaxia regulat au fost 112 (37,8%), neregulat au primit chimioprofilaxia 23 (7,7%). Nu s-a efectuat chimioprofilaxia la 161 de adolescenţi, diagnosticaţi ulterior cu TB, majoritatea fiind cei depistaţi prin metoda pasivă.

Rezultatele sensibilităţii tuberculice la adolescenţii examinaţi a fost apreciată după proba Mantoux cu 2 UT PPD-L, care a fost efectuată la momentul stabilirii diagnosticului în policlinică sau în staţionar. Testul tuberculic demonstrează existenţa stării de hipersensibilitate a organismului la proteinele bacililor tuberculoşi, mai des dobîndită în rezultatul infecţiei cu *M.tuberculosis*.

În dependenţă de rezultatele obţinute reacţiile tuberculice locale au fost apreciate ca negativă, pozitivă normoergică sau pozitivă hiperergică. Reacţiile pozitive cu normoergie au fost înregistrate la majoritatea adolescenţilor - 201 (67,9%) de cazuri, hiperergie - în 71 (24,0%) şi în 24 (8,1%) cazuri - reacţie locală negativă.

Imunizarea antituberculoasă a fost analizată conform prezenţei semnului postvaccinal pe braţul stîng la adolescenţii bolnavi de TB. Majoritatea adolescenţilor - 287 (96,95%) au fost vaccinaţi, dintre care o cicatrice aveau 133 (44,9%) şi cu două cicatrice au fost 174 (58,78%). 9 (3,04%) pacienţi nu au fost vaccinaţi cu BCG, nu prezentau semn postvaccinal. Din 287 (96,95%) adolescenţi vaccinaţi 52(18,1%) au fost cu cicatrice mai mici de 4 mm, 235 (79,39%) au fost cu cicatrice mai mari de 4 mm.

La majoritatea adolescenţilor, în 249 (84,12%) cazuri, s-a identificat în anamneză contact cu bolnavii de tuberculoză, dintre care contact de familie a fost în 121 (48,5%) cazuri, contact de rudenie - în 33 (13,25%) cazuri, contact cu vecinii – în 12 (4,08%) cazuri, adolescenţii care au avut contact cu colegii în instituţii de învăţămînt - în 20 (6,8%) cazuri. 63 (25,3%) adolescenţi au fost depistaţi din focare de deces prin TB.

Analiza detaliată a sursei de infecţie pentru adolescenţii diagnosticaţi cu TB a denotat că, de regulă, sursa de infecţie au fost părinţii - mama şi tata, urmează contagiul cu sora sau fratele, mai rar bunicii - bunelul sau bunica şi alte rude, apoi vecinii de domiciliu şi colegii de liceu sau de şcolală profesionale. Doar

la 47 (15,87%) bolnavi adolescenţi nu s-a constatat contact evident cu bolnavi de TB (tabelul 3).

Tabelul 3

**Sursa de infecţie TB pentru adolescenţi (%)**

Sursa	n	%
Familia	121	48,5
Rudele	33	13,25
Vecinii	12	4,08
Colegii	20	6,8
Focar deces	63	25,30
Total	249	100

Statutul social al părinţilor, care în majoritatea cazurilor au servit drept sursă de infecţie, a fost diferit.

Venitul material şi, ca rezultat, calitatea alimentaţiei adolescenţilor cu TB a reieşit şi din numărul membrilor din familie: familii cu doi copii au fost în majoritate - 161 (54,39), iar familii numeroase, cu 3 copii şi mai mult au fost 135 (45,6%).

Condiţii nesatisfăcătoare de trai - cu locuinţe ne spaţioase şi aglomerate, au fost 249(84,12%) şi doar 47 (15,87%) adolescenţi locuiau în condiţii satisfăcătoare.

În ½ din cazuri părinţii adolescenţilor cu TB nu lucrau după specialitate sau efectuau lucru necalificat, dar erau încadraţi în câmpul muncii: mamele aveau serviciu în 84 (28,37%) şi taţii în 60 (20,27%) din cazuri. La majoritatea adolescenţilor părinţii nu erau încadraţi în câmpul muncii: mamele nu aveau loc de muncă în 171 (29,8%) şi taţii în 174 (26,2%) din cazuri. Părinţi cu grad de invaliditate au fost: mame - 10 (2%) şi taţi - 18 (4%). 54 de adolescenţi cu TB au fost din familii incomplete: fără mamă - 18 (4,4%), fără tată - 36 (8,9%).

Nu este recomandată spitalizarea de lungă durată a bolnavilor cu TB pulmonară, deoarece aceştia devin necontagioşi la scurt timp după iniţierea tratamentului. Durata internării depinde de gravitatea afecţiunii, imposibilitatea administrării tratamentului sub direcţie observare în ambulatoriu şi alte condiţii speciale.

După durata tratamentului în staţionar s-a repartizat în felul următor: pînă la 2 luni 32 (10,81%) pacienţi, 2-3 luni - 76 (25,67%), 3- 4 luni - 67 (22,63%), 4-5 luni - 70 (23,64%), mai mult de 5 luni - 51 (17,22%) din cazuri.

Repartizarea adolescenţilor diagnosticaţi cu TB după categorie conform strategiei DOTS a fost în felul următor: I categorie – 232 (78,37%), II categorie - 56 (18,9%), din categoria III nu au fost pacienţi, IV categorie - 8 (2,7%). Monitorizarea tratamentului a fost efectuată conform criteriului abacilării prin microscopie şi s-au obţinut următoarele date: în total pacienţi abacilaţi la 2 -3 luni de tratament - 56 (75,7%).

Succesul tratamentului conform strategiei DOTS

a fost stabilit cu aprecierea cazurilor: vindecat (abacilare la 5 și 6 luni de tratament) și tratament încheiat (efectuarea schemei de tratament) - în 249 (84,12%), eșec terapeutic - 23 (7,77%), abandon - 12(4,05%), au prelungit tratamentul în programul DOTS Plus 12 (4,05%). Eficacitatea tratamentului a fost pozitivă în 249 (84,12%) din cazuri.

Analiza factorilor de risc care favorizează dezvoltarea tuberculozei la adolescenți au arătat factori principali: contact cu bolnavi TB, condiții de trai nesatisfăcătoare, neefectuarea chimioprofilaxiei, maladii concomitente, chimioprofilaxia neregulată, nevaccinarea sau vaccinarea necalitativă cu vaccinul BCG, părinții ne încadrați în câmpul muncii cu venit material insuficient, focar de deces TB.

**Discuții.** Rezultatele studiului efectuat a demonstrat că, predomină metoda pasivă de depistare a TB la adolescenți – examinarea simtomaticilor – 54,39% din cazuri. Prin adresare se depistează în primul rând bolnavii cu clinica manifestă și cu forme avansate ale bolii cu distrucție și diseminăție, complicată cu pleurezie și hemoptizie, ce ne vorbește despre depistarea tardivă. Cele mai grave forme, TB generalizată și TB diseminată miliară nu s-au depistat. TB extraraportivă, care frecvent evaluează sub „măștile” altor maladii, s-a depistat la 13,7% adolescenți la adresare cu evoluție sub masca Pielonefritei cronice.

Un număr mic de adolescenți, care se aflau sub supravegherea ftiziopneumologilor sau a medicilor de familie până la depistarea tuberculozei (36,76%) caracterizează lucrul ineficient în grupele de risc.

La 39,6% adolescenți contact cu bolnavi de tuberculoză n-a fost depistat. La acești adolescenți, care s-au adresat la instituțiile medicale cu simptome caracteristice tuberculozei, sursa de infecție a fost depistată pe baza anchetei epidemiologice.

S-a caracterizat statusul social a familiilor: aproximativ în 70% cazuri adolescenții erau din familii social-dezadaptate (familii incomplete, alcoolismul părinților, modul de viață asocial, părinții fără loc de serviciu).

La 16,3% adolescenți vaccinarea BCG este neeficace, iar 3,04% de copii au rămas nevaccinați. Din 296 de adolescenți incluși în studiu numai 37,8% au primit chimioprofilaxia regulat.

Conform studiului efectuat s-au stabilit date, care corespund celor din literatura de specialitate. La adolescenți predomină formele de tuberculoză cu localizare pulmonară. După patogeneză au predominat formele secundare de tuberculoză la adolescenți, ce ne confirmă un contact cu sursa de infecție în perioada copilăriei precoce.

În literatura de specialitate se relatează depistarea BAAR prin microscopia directă, ceea ce am observat

și în acest studiu. Abacilarea adolescenților în urma tratamentului efectuat corect este obținută în majoritatea cazurilor, date care coincid cu cele din literatură.

Eficacitatea tratamentului este înaltă la adolescenți în cazurile respectării schemelor de tratament.

### Concluzii

- Situația epidemiologică actuală a tuberculozei la adolescenți este caracterizată ca tensionată, cu frecvența înaltă a tuberculozei pulmonare infiltrative (68,7%), cu distrucție (27,7%) și diseminăție (16,3%), prezența multidrorezistenței MBT la preparatele antituberculoase (9,4%).

- Predomină metoda pasivă de depistare a TB la adolescenți – prin adresare cu simptome caracteristice tuberculozei – 161 (54,39 %), incluzând cazurile cu clinică manifestă și cu procese avansate ale bolii: cu diseminăție și/sau distrucție, complicate cu hemoptizie, ce ne vorbește despre depistarea tardivă.

- Prin metoda activă TB la adolescenți a fost depistată la 136 (46 %) cazuri, dintre care control profilactic – 50,73% prin examinarea sistematică a contingentului din focarele de tuberculoză aflați la evidența ftiziologului, la examinarea sistematică a grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză – 36,76 % și 12,5 % adolescenți prin control medical pentru studii.

- Factorii de risc a tuberculozei la adolescenți sunt: condițiile de trai nesatisfăcătoare, neefectuarea chimioprofilaxiei, contact cu bolnavi de TB, maladii concomitente, focar de deces TB, nevaccinarea sau vaccinarea necalitativă BCG, chimioprofilaxia neregulată.

- Eficacitatea tratamentului a fost pozitivă în 249 (84,12%) cazuri.

### Bibliografie selectivă

1. Lienhardt C, Sillah J, Fielding K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in children in contact with infectious tuberculosis cases in the Gambia, West Africa. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e 608-14.

2. Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков // Пробл. туб. – 2003. – №1. – С. 25–28.

3. Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. // *Пробл. туб.* – 2005. - № 2. – с. 10-13.

4. Келасова Н. В., Аксенова В. А. Факторы риска и их влияние на развитие распространенных форм туберкулеза у подростков. // *Пробл. туб.* – 2007. - № 12. – с. 21-24.

5. Келасова Н. В. Туберкулез органов дыхания у подростков. Основные причины формирования

распространенных процессов. Дисс. ... канд.мед.наук, 2006.

6. Кузнецов Е. А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика туберкулеза у детей старшего возраста и подростков в современных условиях. Автореф. дис. док. мед. наук. Москва, 2008.

7. Куфакова Г.А., Роменский А.А. К вопросу о факторах развития заболевания туберкулёзом у детей и подростков в интернатных учреждениях. // Туберкулёз сегодня: проблемы и перспективы. Научные труды и материалы конференции посвящённой памяти М.М. Авербаха. М., 2000 – с. 142-143.

8. Лугинова Е.Ф., Иванова А.П. Лекарственно-устойчивый туберкулёз у детей и подростков. // Туберкулёз сегодня. Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – с. 145-147.

9. Митинская Л.А., Иванова Е.С., Куфакова Г.А. Туберкулёзная инфекция у детей и подростков детских домов и школ-интернатов и оптимизация профилактических мероприятий среди них. // Пробл. туб. – 1993. - № 5. – с. 2-4.

10. Моисеева О. В. Влияние факторов риска на заболеваемость детей в очагах туберкулезной инфекции и разработка алгоритма противотуберкулезных мероприятий. Автореф. дис. док. мед. наук. Екатеринбург, 2007.

11. Овсянкина Е.С. Проблемы туберкулеза у детей и подростков в условиях роста эндемии заболевания. "Медицинская газета", № 38, 27 мая 2009 г., с. 8 - 9.

12. Овсянкина Е.С., Заховаева Е.Н., Куфакова Г.А. и др. Противотуберкулёзная помощь детям и подросткам из групп риска по туберкулёзу. // Пробл. туб. – 2001. - № 1. – с. 9-12.

13. Овсянкина Е.С., Заховаева Е.Н., Стахеева Л.Б. Дефекты профилактической противотуберкулёзной работы в педиатрических учреждениях общей сети, как фактор развития туберкулёзной инфекции у детей и подростков. // Туберкулёз сегодня: проблемы и перспективы. Научные труды и материалы конференции посвящённой памяти М.М. Авербаха. М., 2000 – с. 211-213

14. Русских Н.Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей. Автореф. дис. док. мед. наук. Москва, 2009.

15. Туберкулёз у детей и подростков. Руководство для врачей. / Под. ред. Е. Н. Янченко, М.С. Греймер. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб.: Гиппократ, 1999.

16. Туберкулёз. Руководство для врачей. / Под. ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1999.

17. Фирсова В.А. Туберкулёз у подростков: диагностика, клиника, лечение. // Пробл. туб. – 2003. – №3. – С. 23–26.

18. Фирсова В.А., Русакова Л.И., Полуэктова Ф.Г. и др. Течение туберкулеза легких у подростков в зависимости от разной степени лекарственной резистентности // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 12. – С.23-25.

19. Шурыгин А. А. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей и подростков. Автореф. дис. док. мед. наук. Москва 2009.

### Rezumat

În studiu au fost incluse 296 de cazuri de tuberculoză la adolescenți în vîrsta de la 14 pînă la 18 ani depistați în perioada anilor 2007 - iunie 2011. Predomină metoda pasivă de depistare a TB la adolescenți – 161 (54,39 %). Situația epidemiologică actuală a tuberculozei la adolescenți este caracterizată ca tensionată, cu frecvența înaltă a tuberculozei pulmonare infiltrative (68,7%), cu distrucție (27,7%) și diseminatie (16,3%), prezența TB MDR (9,4%). Factorii de risc a tuberculozei la adolescenți sunt: condiții de trai nesatisfăcătoare, neefectuarea chimioprofilaxiei, contact cu bolnavi de TB, maladii concomitente, focar de deces TB, nevaccinarea sau vaccinarea necalitativă BCG, chimioprofilaxia neregulată.

### Summary

#### Features of tuberculosis in adolescents

The study included 296 cases of tuberculosis in adolescents aged from 14 up to 18 years diagnosed during the years 2007 - June 2011. Prevailing method for detecting TB patients is passive - 161 (54,39%). Current epidemiological situation of tuberculosis in adolescents is characterized as a tense, high frequency of infiltrative pulmonary tuberculosis (68,7%), with destruction (27,7%) and dissemination (16,3%), presence of MDR TB (9,4%). Tuberculosis risk factors in adolescents are poor living conditions, failure of chemoprophylaxis, contact with TB patients, concomitant diseases, and outbreak of TB deaths, non-vaccination or poor quality BCG vaccination, irregular chemoprophylaxis.

## DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC AL TUBERCULOMULUI CEREBRAL (CAZ CLINIC)

<sup>1</sup>V. Botnaru, <sup>2</sup>Elena Botoșanu,

<sup>2</sup>Doina Rusu, <sup>2</sup>Ecaterina Jechiu, <sup>3</sup>S. Marga,

<sup>1</sup>USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”

<sup>3</sup>IMSP, Spitalul Clinic Republican, Chișinău

Tuberculoza este o problemă globală majoră de sănătate. Afectarea sistemului nervos central (SNC) este cea mai importantă dintre toate formele de tuberculoză extrapulmonară. Este estimat că circa 10% dintre toți pacienții cu tuberculoză au și o variantă de tuberculoză a SNC (Tabelul 1), astfel că incidența

tuberculozei SNC este direct proporțională cu prevalența generală a tuberculozei. În țările în dezvoltare tuberculoza SNC este mai frecvent înregistrată la copii, tineri, iar în țările înalt dezvoltate – la vârstnici. Cu toate acestea, creșterea incidenței infecțiilor cu virusul herpetic, virusul HIV poate conduce la majorarea incidenței tuberculozei și în țările occidentale [1, 3, 6].

Dintre toate variantele de tuberculoză a SNC cea mai frecventă este meningita tuberculoasă. Tuberculomul apare cu o frecvență mai joasă, constituind circa 15-30% dintre formele tuberculozei SNC [6]. Fiind mai frecvente la copii și tineri, tuberculoamele cerebrale au localizarea tipică în trunchiul cerebral și cerebel. Pot fi solitare sau multiple.

Tabelul 1

**Clasificarea tuberculozei SNC [1]**

Localizarea procesului	Varianta tuberculozei SNC
Intracraniană	Meningita tuberculoasă Meningita tuberculoasă din tuberculoza miliară Encefalita tuberculoasă Vasculita tuberculoasă Tuberculomul solitar sau multiplu Abcesul tuberculos
Spinală	Paraplegia Pott Arahnoidita tuberculoasă (mieloradiculopatia) Tuberculom spinal (localizat în medulă) Meningita spinală

Tuberculoamele constituie 2-12% din toate neoformațiunile cerebrale [1]. Stabilirea diagnosticului de tuberculom cerebral deseori este dificilă, în pofida implementării metodelor imagistice contemporane – tomografie computerizată (CT), tomografie prin rezonanță magnetică, angiografie cerebrală. Prezența simptomatologiei neurologice și a sindromului de hipertensiune cerebrală mai des determină clinicistul să suspecteze o tumoare. Dificultățile de diagnosticare sunt determinate și de faptul că tuberculomul are o evoluție cronică, frecvent este asimptomatic. Astfel că, se confirmă deseori doar la examenul histologic – la necropsie sau la cercetarea materialului înlăturat chirurgical.

Tuberculomul reprezintă un nodul ferm granulomatos (granulom cu celule limfoide, epitelioid, celule gigante), nevascularizat, care poate atinge 2-8 cm în diametru. De regulă, este bine delimitat de țesutul înconjurător, care la rândul său este compresionat, edemațiat. În centrul tuberculomului poate fi o

zonă de necroză – o substanță cazeoasă, ocazional o masă grosă, purulentă, în care pot fi evidențiați bacilii Koch. Micobacteriile ajung în SNC hematogen (în rezultatul micobacteriemiei). Inițial se dezvoltă leziunile mici, care pot fi localizate atât în meninge, cât și în creier. Răspândirea ulterioară și/sau creșterea acestor leziuni (care poate surveni mult mai târziu) va conduce la apariția diferitor forme de tuberculoză a SNC [2].

**Cazul clinic**

Pacienta T., în vârstă de 23 de ani, a fost internată într-o clinică chirurgicală cu febră 39°- 40°C, dureri lombare, inapetență și pierdere ponderală. A fost operată pentru un abces retroperitoneal pe dreapta, care la examenul histologic a demonstrat o masă de țesut adipos, conjunctiv, fibrozat și hialinoză cu focare multiple de calcinate. La externare (cu dren de siguranță) pacientei i s-a recomandat consultația medicului ftiziopneumolog la locul de trai (fapt neglijat de ea). Pe parcursul a 3 luni din dren continua să se elimine puroi, în legătură cu aceasta fiind drenat repetat spațiul retroperitoneal. Către acest timp parvin rezultatele examenului histologic – a fost evidențiată mezadenita tuberculoasă.

Radiografia cutiei toracice a fost apreciată ca și normală (Figura 1). Doar la CT toracic a fost evidențiată diseminarea tuberculoasă (Figura 2).

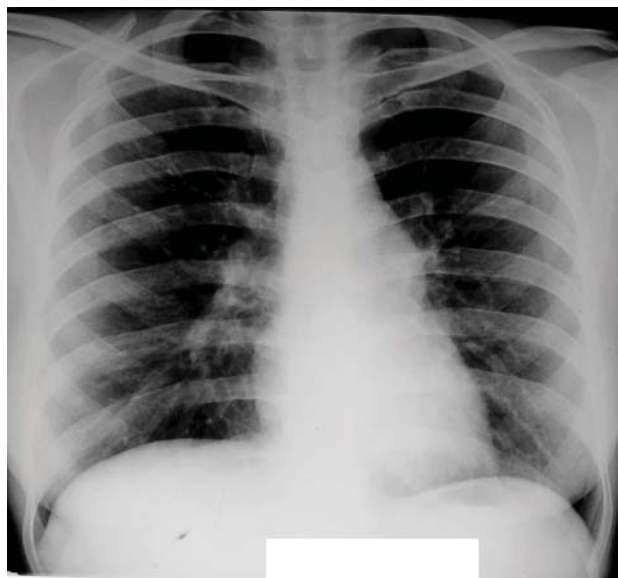


Figura 1. Radiografia cutiei toracice – aspect normal

Pacienta a fost transferată în clinica de ftiziopneumologie și inițiat tratamentul antituberculos cu 5 preparate de linia I.

La a 39-a zi de tratament antituberculos apar dureri violente în regiunea cervicală și occipitală pe dreapta. S-a suspectat un sindrom musculotonic cervi-

cal pe dreapta. Tomografia prin rezonanță magnetică a coloanei vertebrale, efectuată cu scopul excluderii procesului de volum medular, a sugerat tumoarea de fosă craniană posterioară. Vertebrele cervicale au fost fără modificări patologice. Lichidul cefalorahidian se prezenta incolor, cu o citoză de 27 celule, dintre care 100% limfocite, cu glucoza 2,7 mmol/l, proteina 0,495 g/l. Din datele de laborator mai pot fi menționate Hb-90 g/l, eritrocitele  $3,6 \times 10^{12}/l$  cu indicele de culoare 0,8, leucocitele  $6,2 \times 10^9/l$ , fără deviere spre stânga a formulei leucocitare, cu limfopenie 10% și VSH 29 mm/h. Examenul sputei la BAAR și cultură prin metoda BACTEC au fost negative. Examenul la infecția HIV/SIDA de asemenea a fost negativ. Cefaleea progresă, au apărut grețuri, vome.



Figura 2. CT toracică - tuberculoză miliară

CT cerebral a evidențiat formațiunea de volum în fosa posterioară, cu dimensiunile 35 x 30 mm, cu o densitate de 32 UH. La administrarea substanței de contrast opacitatea și-a majorat densitatea până la 42 UH. De asemenea a fost evidențiat edemul țesutului înconjurător și compresia ventriculului IV, precum și multiple zone hipodense cu diametrul pînă la 18 mm în regiunea parietală bilateral (Figura 3). Imagiștii au sugerat abscesul cerebral cu diseminare.

Tomografia prin rezonanță magnetică, indicată de neurochirurg, a evidențiat în regiunea vermisului și emisferei cerebeloase pe stânga o leziune extinsă cu antrenarea ventriculului IV, cu efect de masă asupra punții și mezencefalului. Leziunea se încadra în masă granulomatoasă cu multiple centre necrotice, lichefiate. Astfel a fost sugerată afectarea cerebrală tuberculoasă – conglomerat de abcese bacilare la nivelul fosei posterioare și diseminare cortico-subcorticală (Figura 4).

Pe fondalul tratamentului specific și simptomatic starea pacientei s-a ameliorat. Cefaleea a cedat. Au dispărut grețurile și voma. Neurologic - fără semne

patologice. Radiografia toracelui peste 43 de zile de tratament de asemenea fără modificări.

Pacienta a fost externată după 2,5 luni de tratament în staționar pentru a continua tratamentul antituberculos, faza intensivă la domiciliu. Însă peste 3-4 săptămâni starea pacientei s-a agravat din nou. Cefaleea a devenit mai exprimată, au apărut sindromul cerebelos și semnele de hidrocefalie ocluzivă. A fost internată în secția neurochirurgie. S-a efectuat decompresia fosei posterioare și înlăturarea tuberculomului intracerebelar al emisferei stângi.



Figura 3. Tomografia cerebrală – multiple zone în regiunea parietală bilateral

La această etapă analiza lichidului cefalorahidian demonstra citoză 159 celule, cu 84% neutrofile și 16% limfocite, proteină 1,2 g/l. Analiza histologică a fragmentelor au demonstrat țesut cerebelos cu necroză cazeoasă inflamatorie specifică tuberculoasă.

Pacienta revine în clinica ftizipneumologie în stare generală satisfăcătoare, cu sindromul cerebelos în regresie, subfebrilitate. În statusul local - cicatrizare primară a plăgii, suturile înlăturate. S-a continuat tratamentul specific cu cinci preparate (de linia I). Pacienta periodic menționa cefalee moderată, temperatură până la 38°C.

Tomografia prin rezonanță magnetică în dinamică (2 luni după operație) a evidențiat diminuarea numerică și dimensională a focarelor patologice la nivelul creierului și cerebelului. Radiografia toracelui se prezenta fără modificări. Pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare: cefaleea a cedat, temperatura corporală s-a normalizat, iar la statutul neurologic a fost atestată



o ataxie ușoară pe stânga. Pacientei i s-a recomandat continuarea tratamentului specific (rifampicină, pirazinamidă, etambutol) până în III-2011.

**Discuții.** Dificultățile de diagnosticare a tuberculomului cerebral sunt reflectate mai des în literatura de specialitate (neurologie) [1-3, 6]. Manifestările clinice ale tuberculomului cerebral sunt variate și nespecifice. Deseori pacienții se adresează cu simptome din hipertensiune cerebrală (astenie, inhibiție, cefalee, grețuri, vomă) sau deficit motor, instalate treptat – în 1-2 luni până la un an.

Simptomele tuberculomului cerebral sunt determinate de localizarea lui. De exemplu, tuberculomul localizat supratentorial se va manifesta cu febră puțin exprimată, cefalee, vomă, deficit neurologic de focar, edem al papilei nervului optic. Tuberculoza intratentorială se prezintă prin fenomene de trunchi cerebral cu atingerea nervilor cranieni, manifestări cerebelare. În tuberculoamele localizate superficial pot apare și manifestări meningiene.



Figura 4. Tomografia prin rezonanță magnetică - conglomerat de abcese bacilare la nivelul fosei posterioare și diseminare cortico-subcorticală

Semnele de tuberculoză pulmonară la acești pacienți deseori sunt discrete, iar circa 2/3 dintre pacienți nu au în genere manifestări ale tuberculozei. În 50% cazuri radiografia toracică este normală, sau poate demonstra sechele posttuberculoase. Unii pacienți pot prezenta antecedente de tuberculoză pulmonară [2].

Indicii lichidului cefalorahidian de asemenea nu întotdeauna sunt informativi: se poate constata o creștere a proteinelor, o pleocitoză ușoară și concentrație normală a glucozei.

Evoluția tuberculomului este lent progresivă, necroza cazeoasă se poate răspândi, determinând encefalita purulentă și meningita. Deseori neformațiunea bacilară este descoperită ocazional la necropsie.

Actualmente diagnosticul de tuberculom poate fi stabilit intravital grație CT și tomografiei prin rezonanță magnetică. Aspectul imaginii în aceste cazuri va depinde de stadiul tuberculomului. În stadiul începător, de formare a granulomului, tuberculomul cerebral nu are limite clare și seamănă cu astrocitomul. În stadiul granulomatos se prezintă ca și formațiuni omogene, ce simulează metastazele tumorale. În stadiul de cazeificare se observă formațiunile inelare, ce ne sugerează un abces bacterian.

Astfel la CT tuberculomul se caracterizează prin masă rotundă sau lobulată de densitate joasă sau înaltă, care, după administrarea de contrast, determină o opacitate intensă omogenă sau inelară. Are un perete iregular de grosime variată. Edemul țesutului înconjurător este de la moderat până la pronunțat.

Semnul „șintei”, considerat patognomonic pentru tuberculom, este opacitatea inelară cu o calcificare centrală (în interiorul inelului), care se accentuează după administrarea contrastului [4, 5].

Manifestările tuberculomului la tomografia prin rezonanță magnetică depind de structura internă a tuberculomului – de prezența centrului cazeos, solid sau lichid.

Diferențierea tuberculomului de procesul tumoral se bazează pe edemul mai puțin pronunțat al țesutului înconjurător, pe marginile rotunde, sub formă de steluțe sau coral și cavitatea distructivă cazeoasă centrală.

Abcesul tuberculos este distinct de tuberculomul cerebral: de regulă este solitar și mai mare în dimensiune; în timp progresa mai repede decât tuberculomul. Atât CT-ul, cât și tomografia prin rezonanță magnetică demonstrează granulomul cu centrul lichid, dar mai mare și de regulă multiloculat, cu edem pronunțat al țesutului înconjurător. Clinic se manifestă prin convulsii, deficit neurologic de focar, tensiune cerebrală pronunțată. Tratamentul chirurgical cu drenarea abcesului se poate solda cu rezultate excelente pe termen lung [4, 5].

În atitudinea terapeutică este important de a preciza natura proceselor expansive intracraniene, deoarece pe lângă tratamentul sindromului de hipertensiune intracerebrală, care este comun tuturor acestor procese înlocuitoare de volum, vom aplica și o terapie medicală sau neurochirurgicală raportată la natura elementului, care a produs acest sindrom.

Astfel, dacă diagnosticul de tuberculom este cert, tratamentul de preferință va fi conservativ, cu antituberculoase (schema terapeutică va include neapărat

izoniazida, rifampicina, pirazinamida în faza intensivă, iar faza de continuare, ce va include izoniazida și rifampicina, va dura circa 12 luni). Tratatamentul chirurgical se recomandă în tuberculoamele de dimensiuni mari și în cele rezistente la tratamentul conservativ. Mortalitatea generală în tuberculoamele cerebrale constituie circa 10% [6].

### Concluzii

Cazul clinic prezentat ilustrează dificultățile de diagnosticare a tuberculoamelor intracerebrale și rolul definitoriu în stabilirea diagnosticului metodelor imagistice contemporane – CT cerebral și tomografia prin rezonanță magnetică.

### Bibliografie selectivă

1. Garg RK. *Tuberculosis of the central nervous system*. // Postgrad Med J. 1999;75:133-140.
2. Pendefunda L. *Neurologie practică*. // Iași, 1993, pp. 367-368.
3. Snider DE jr, Roper WL. *The new tuberculosis*. // N Engl J Med. 1992; 226:703-705.
4. Van Dyk A. *CT of intracranial tuberculomas with special reference to the „target sign”*. // Neuroradiology. 1988;30:329.
5. Vengsarkar US, Pisipati RP, Parekh B, et al. *Intracranial tuberculoma and CT scan*. // J Neurosurg 1986; 64:568-574.
6. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Размологова О.Ю. и др. *Туберкулема головного мозга: клинический случай и обзор литературы*. // Нейрохирургия, 2007;1:40-44.

### Rezumat

Tuberculoza este o problemă globală majoră de sănătate. Afectarea sistemului nervos central este o formă importantă de tuberculoză extrapulmonară. Dificultățile de diagnostic al tuberculomului intracerebral sunt determinate de manifestările clinice variate, nespecifice. Diagnosticarea precoce și tratamentul oportun al tuberculozei sistemului nervos central sunt vital necesare pentru a preveni sechelele severe și a reduce mortalitatea din această boală.

### Summary

#### Intracranial tuberculoma: diagnostic problems

Tuberculosis remains a major global problem and a public health issue of considerable magnitude. Tuberculous involvement of the central nervous system is an important extrapulmonary involvement. Diagnostic problems in intracranial tuberculoma are due to varied, nonspecific manifestations of central nervous system tuberculosis. The early recognition and timely treatment of the disease is critical if the considerable mortality and morbidity associated with the condition is to be prevented.

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И РЕЦИДИВАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева,  
Н.А. Володько

ГОУ ВПО Ростовский государственный  
медицинский университет, кафедра  
туберкулеза, Ростов-на-Дону, Россия

В связи с высокой заболеваемостью и увеличением числа деструктивных и бацилярных форм туберкулеза легких проблема этиотропной терапии в последние годы является особенно актуальной [1,2,3]. Противотуберкулезная терапия сопровождается выраженными побочными реакциями и недостаточной эффективностью в связи с изменениями в иммунном статусе [4]. Появление лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам вызывает основные трудности в лечении лекарственно устойчивых форм туберкулеза легких.

**Цель исследования.** Выявление особенностей иммунного ответа у больных с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких и больных с рецидивами заболевания при проведении противотуберкулезной терапии.

**Материалы и методы.** В соответствии с поставленной целью под наблюдением находились 46 больных диссеминированным туберкулезом легких с распадом легочной ткани и бактериовыделением. Больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли 24 больных с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом, в группу 2 – 22 больных с рецидивами заболевания. Сформированные группы были однородны по полу, возрасту, наличию и выраженности клинических проявлений заболевания, распространенности туберкулезного процесса, наличию распада и бактериовыделения. Перед проведением обследования у всех пациентов было получено добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями научно-доказательной медицины. Все больные получали лечение согласно стандартным режимам химиотерапии, регламентированным приказом № 109 от 21.03.03г. МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Клинико-иммунологическое обследование было проведено до лечения и по истечению четырех месяцев этиотропной терапии в соответствии со стандартами согласно приказу МЗ РФ от 21.03.03 г. № 109. Определяли популяционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD95, CD20+) с использованием моноклональных антител (НПО «Сорбент ЛТД», Россия); циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом их осаждения полиэтиленгликолем (SERVA, Германия); содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG – методом радиальной иммунодиффузии, интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов – в НСТ-тесте. Для сравнения показателей иммунитета были обследованы 20 здоровых доноров.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2003 в системе Windows XP. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – M (для абсолютных величин), среднее квадратичное отклонение – Q, ошибку репрезентативности для средних значений величин – mM. Уровень статистической значимости различий (p) определяли с помощью критерия Фишера (т.к. число наблюдений меньше 30). Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При иммунологическом обследовании 24 больных впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких (группа 1) и 22 больных с рецидивами диссеминированного туберкулеза (группа 2) до начала терапии выявлены значительные изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови. У больных обеих групп отмечено повышение уровня лимфоцитов, экспрессирующих CD20+, CD8+, CD16+, CD95+, при одновременном снижении содержания CD4+лимфоцитов, что привело к инверсии иммунорегуляторного индекса. Уровень CD20+лимфоцитов в обеих группах был ниже, чем у здоровых доноров, отмечено повышение содержания иммуноглобулинов класса А. Кроме того, наблюдали повышение уровня ЦИК и снижение коэффициента стимуляции в НСТ-тесте (табл. 1).

Таким образом, до начала лечения у больных впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких и больных с рецидивами заболевания были выявлены нарушения в иммунном статусе. Однако угнетение активности Th-1 звена иммунитета было более выраженным у больных с рецидивами заболевания ( $p < 0,05$ ), тогда как

изменения в гуморальном звене и активности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов не имели существенных отличий.

Больные группы 1 получали лечение согласно 1 режима химиотерапии (ХТ) – стрептомицин, изониазид, рифампицин, пиразинамид или этамбутол; больные группы 2 – 2Б режим (до установления лекарственной устойчивости), либо 4 режим ХТ – согласно чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Через 4 месяца проведения интенсивной этиотропной терапии у больных проведено повторное исследование иммунного статуса. Исследование Т-клеточного звена иммунитета у больных обеих групп показало перераспределение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (табл. 1). При этом более выраженные нарушения Т-клеточного звена были отмечены в группе больных с рецидивами диссеминированного туберкулеза. Обращало на себя внимание дальнейшее снижение субпопуляции лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью, экспрессирующих CD4+, что привело к дальнейшему снижению иммунорегуляторного индекса. Уровень CD95+лимфоцитов достоверно повысился, что свидетельствовало об увеличении готовности клеток к апоптозу, как у впервые выявленных больных, так и у больных с рецидивами диссеминированного туберкулеза. Уровень субпопуляции натуральных киллеров, экспрессирующих CD16+ существенно не изменился у больных с рецидивами, но достоверно повысился у больных с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом. При оценке гуморального звена иммунитета у больных обеих групп выявлено незначительное повышение продукции В-клеток, экспрессирующих CD20+ при одновременном повышении продукции иммуноглобулинов класса А, при этом уровень CD20+лимфоцитов оставался ниже, чем у здоровых доноров. Исследование нейтрофильного звена показало, что интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов через 4 месяца терапии оставалась сниженной, однако коэффициент стимуляции в НСТ-тесте был достоверно ниже у больных с рецидивами заболевания. Уровень циркулирующих иммунных комплексов повысился как у впервые выявленных больных, так и у больных с рецидивами.

**Заключение.** Установлено, что диссеминированный туберкулез легких, как впервые выявленный, так и рецидив, развивается на фоне сниженной активности Т-хелперного звена, активации гуморального звена иммунитета, повышенного

Таблица 1

**Динамика иммунных показателей при проведении противотуберкулезной терапии у больных с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких и больных с рецидивами**

Показатели		Больные впервые выявленным диссеминированным туберкулезом (n = 24) M ± m (группа 1)		Больные с рецидивами диссеминированного туберкулеза (n = 22) M ± m (группа 2)		Здоровые доноры (n=20 чел.) M ± m
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3	%	70,8±0,46*	74,3±0,38* p <sup>1</sup>	70,3±0,56*	75,5±0,55* p <sup>1</sup>	65,1 ± 2,61
CD4	%	34,6±0,26* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	30,7±0,51* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	31,8±0,41* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	26,9±0,46* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	42,64 ± 1,21
CD8	%	26,8±0,24*	27,4±0,31* p <sup>2</sup>	27,7±0,37*	29,5±0,33* p <sup>2</sup>	19,32 ± 2,09
ИРИ (CD4/CD8)		1,29±0,02* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	1,12±0,01* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	1,14±0,01* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	0,91±0,03* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	1,98 ± 0,14
CD16	%	25,0±0,56* p <sup>2</sup>	29,8±0,49* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	21,6±0,60* p <sup>2</sup>	21,1±0,51* p <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	8,9 ± 1,11
CD20	%	5,4±0,34* p <sup>2</sup>	6,1±0,29* p <sup>1</sup>	8,7±0,33* p <sup>2</sup>	6,8±0,28* p <sup>1</sup>	16,2 ± 1,02
CD95	%	4,2±0,20* p <sup>2</sup>	6,4±0,21* p <sup>1</sup>	6,1±0,26* p <sup>2</sup>	6,8±0,32* p <sup>1</sup>	2,81 ± 0,98
Ig A (г/л)		3,2±0,10*	2,8±0,11*	3,1±0,14*	3,1±0,10*	1,87 ± 0,18
Ig M (г/л)		1,4±0,09	1,4±0,10	1,4±0,10	1,4±0,14	1,35 ± 0,12
Ig G (г/л)		13,4±0,17	11,5±0,15	13,3±0,25	13,1±0,17	12,71 ± 1,44
ЦИК (у.е.)		177,0±1,98* p <sup>2</sup>	197,7±1,78* p <sup>1</sup>	155,4±2,90* p <sup>2</sup>	198,3±2,97* p <sup>1</sup>	98,41 ± 4,72
НСТ ст./сп. (у.е.)		1,5±0,01*	1,7±0,02* p <sup>2</sup>	1,5±0,09*	1,4±0,10* p <sup>2</sup>	2,73 ± 0,12

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных групп наблюдения и здоровых доноров < 0,05;  
p<sup>1</sup> – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения < 0,05;  
p<sup>2</sup> – уровень статистической значимости различий показателей у впервые выявленных больных и больных с рецидивами заболевания < 0,05.

уровня циркулирующих иммунных комплексов и снижения активности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Однако нарушения иммунного статуса более выражены у больных с рецидивами заболевания. Проведение этиотропной противотуберкулезной терапии у больных с диссеминированным туберкулезом легких через 4 месяца лечения вызывает угнетение Th-1 иммунного ответа и стимуляцию Т-хелперов 2 типа, активируя, таким образом, гуморальное звено иммунитета. При этом у больных с рецидивами диссеминированного туберкулеза легких наступает более выраженная супрессия Th-1 типа. Таким образом, в процессе лечения противотуберкулезными препаратами для предотвращения нарушений иммунного статуса необходимо назначение иммуномодулирующих препаратов.

**Список литературы**

1. Браженко Н.А. Фтизиопульмонология – М., Медицина, 2006 г., С. 3.
2. Король О.И. Туберкулез у детей и подростков – СПб: «Питер», С. 30.
3. Перельман М.И., Корякин В.А., Богдельникова И.В. Фтизиатрия – М.:ОАО Издательство «Медицина», 2004 г., С. 65.
4. Ройт А. Иммунология / А Ройт, Дж Бростофф, Д. Мейл // Пер. с англ. – М.- 2002. - С. 89.

**Резюме**

Проведено иммунологическое исследование 46 пациентов с диссеминированным туберкулезом легких. Установлено, что диссеминированный туберкулез легких, как впервые выявленный, так и рецидив, развивался на фоне сниженной активности Т-хелперного звена, однако нарушения иммунного статуса более выражены у больных с рецидивами заболевания. Этиотропная терапия вызывает угнетение Th-1 типа и стимуляцию

T-хелперов 2 типа, при этом у больных с рецидивами диссеминированного туберкулеза легких наступает более выраженная иммуносупрессия.

### Summary

#### Characteristics of the immune response among the patients with newly diagnosed disseminated tuberculosis and relapse in the process of etiotropic therapy

There was carried out an immunological survey of 46 patients with disseminated pulmonary tuberculosis. It is established, that the disseminated tuberculosis, both newly or relapsed, developed on a background of reduced T-helper link activity, however the immune status abnormalities are more expressed among the patients with relapses of disease. Etiotropic therapy causes oppression of Th-1 type and stimulation of T-helper 2 types, thus among the patients with disseminated tuberculosis relapses comes more expressed immunosuppression.

## CARACTERISTICA RĂSPUNSULUI IMUN CELULAR LA COPIII CU COMPLICAȚII ALE IMUNIZĂRII BCG

S. Ghinda<sup>1</sup>, C. Iavorschi<sup>1</sup>, Stela Kulcițkaia<sup>2</sup>, G. Damașcan<sup>2</sup>, Albina Brumar<sup>1</sup>, Victoria Iaschina<sup>1</sup>, Natalia Rotaru<sup>1</sup>

Institutul de Ftiziopneumologie  
"Chiril Draganiuc"<sup>1</sup>,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"<sup>2</sup>, Chișinău

Caracterul răspunsului imun la un alergen se realizează prin interacțiunea multiplelor populații celulare: celule alergen prezentatoare (macrofagele, celulele dendritice, parțial limfocitele B), T și B limfocitele efectorii, ce este însoțit de apariția limfocitelor sensibilizate și a anticorpilor specifici (IgE și IgG). Această interacțiune este dirijată de către celulele T-helperi (Th) și T-supresori/chileri (Ts), și preponderent de subpopulațiile Th-1 și Th-2. Aceste celule sunt antagoniști în mecanismul său de acțiune, produc diferite citochine. Th-1 sunt responsabile de hipersensibilitatea de tip întârziat (HTÎ) iar Th-2 de hipersensibilitatea de tip imediat (IgE-dependent) (HTI). Th-1 produc IL-2, INF- $\gamma$  și TNF. Th-2 sintetizează și secretă IL-4, care participă în realizarea alergiei de tip imediat: acționând asupra B- limfocitelor, producătoare de IgE, asupra mastocitelor și bazofilelor (E.Ф.Чернушенко, 2006).

Sunt căutate teste de laborator informative, care ar permite aprecierea particularităților răspunsului imun specific asupra antigenilor *Mycobacterium tu-*

*berculosis* conform nivelului și profilului de citokine produse. Absența hipersensibilității de tip întârziat la antigenele micobacteriene este apreciată ca anergie, ceea ce reprezintă un semn clinic nefavorabil pentru prognostic. Este demonstrat că la bolnavii cu reacție pozitivă la tuberculină (PPD) stimularea celulară de către tuberculină "in vitro" induce proliferarea limfocitelor și producerea IL-10 și INF- $\gamma$ , iar la anergici – producerea doar a IL-10, fără proliferarea limfocitelor. Nivelul sporit de IL -10 favorizează persistarea agentului cauzal (И.С.Фрейдлин, 2005).

Un grup de cercetători (Т.Е. Кисина и соавт., 2006), studiind particularitățile răspunsului proliferativ la PPD, au evidențiat un grup de bolnavi, limfocitele cărora răspundeau sau nu răspundeau la tuberculină. Autorii nu au reușit să stabilească corelația dintre intensitatea răspunsului umoral și capacitatea mononuclearelor de a răspunde la tuberculină. Variantele diferite de hiporeactivitate la antigenii specifici autorii le condiționează prin particularități genetice individuale de regulare al răspunsului imun la diferiți bolnavi.

Statutul citokinic al copiilor și adolescenților infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* (А.С.Позднякова и соавт., 2009; А.С.Позднякова et al., 2008) se caracterizează prin concentrație înaltă veridică de IL-1 $\beta$  - 172,7 $\pm$ 35,1 (la copii sănătoși - 26,7 $\pm$ 5,7), nivel scăzut de INF- $\gamma$  - 34,7 $\pm$ 46,6 (la copii sănătoși - 106,65 $\pm$ 21,6) și IL-4 (5,6 $\pm$ 1,3pg/ml). Pentru prevenirea evoluției tuberculozei la copiii infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* este necesară aplicarea imunocorecției.

Așadar, caracterul modificărilor statutului citokinic la bolnavii cu complicații ale vaccinării și revaccinării BCG este contradictoriu, insuficient descris și actual în prezent.

**Scopul.** Studiarea acțiunii imunomodulatorii al vaccinului BCG asupra statutului citokinic și activitatea proliferativă a limfocitelor la copii cu diferite forme de complicații ale vaccinării și revaccinării BCG.

**Materiale și metode de cercetare.** În studiu au fost incluși 47 de copii cu diferită vârstă și complicații după vaccinarea și revaccinarea BCG și 36 copii sănătoși de diferită vârstă (grupul de control laborator). Bolnavii au fost divizați în trei subgrupuri: 1 - 15 copii cu ulcer post-BCG; 2 - 19 copii cu limfadenită post-BCG; 3 - 13 copii cu abces rece ca complicație după imunizarea BCG.

IL-2, IL-4 a fost determinat prin analiza imunofermentativă pe suport solid, folosind reactivele firmei „ООО “Вектор-БЕСТ” (Россия). RBTL cu tuberculină s-a efectuat conform metodicii modificată de S. Ghinda, (1982).

Deoarece în studiu au fost analizați indici de laborator în grupuri mici de copii bolnavi de diferită vîrstă, pentru obiectivizarea datelor a fost calculat indicele de deviere (ID) al fiecărui criteriu de laborator al fiecărui copil după formula:

$$\text{ID} = \frac{\text{indicele individual al bolnavului}}{\text{norma corespunzătoare de vîrstă}}$$

Calcularea indicelui de deviere al criteriului de laborator conform formulei propuse permite obținere de rezultate mai precise. Ulterior a fost efectuată paralel analiza datelor de laborator ale pacienților, precum și al indicelui de deviere.

**Rezultate și discuții.** Conținutul de IL-2, în serul copiilor cercetați conform datelor conținutului absolut și conform indicelui de deviere, a fost cel mai înalt în grupul de copii cu limfadenite post-BCG (tabelul 1), diferență veridică între grupurile 1-2 și între grupurile 2-3. Mai scăzut a fost conținutul de IL-2 în serul copiilor cu ulcer post-BCG, și cel mai scăzut nivel de IL-2 - în serul copiilor cu complicații ale imunizării BCG în formă de abces rece. IL-2, este produs de Th-1 limfocite, deci, conform conținutului acestui citokin, răspunsul imun de tip Th-1 poate fi presupus la bolnavii din grupul 2 – cu limfadenite post-BCG. Conținutul IL-2 în grupul de copii cu limfadenite post-BCG a fost mai înalt decît în grupul de copii sănătoși, iar în serul copiilor cu abces rece post-BCG – mai scăzut decît în grupul de copii sănătoși.

Conținutul de IL-4 în serul copiilor cercetați conform datelor conținutului absolut și conform datelor indicelui de deviere, a fost cel mai înalt în grupul de copii cu ulcer post-BCG (tabelul 1), datele sunt veridice între grupurile 1-3 și între grupurile 2-3. Mai scăzut a fost conținutul IL-4 în serul copiilor cu limfadenite post-BCG, și cel mai mic conținut de IL-4 a fost în serul copiilor cu complicații ale imunizării BCG în formă de abces rece. IL-4 este produs de limfocitele Th-2, deci conform conținutului acestui citokin, răspunsul imun de tip Th-2 poate fi presupus la copii din grupul 1 – copii cu ulcer post-BCG.

Conținutul de IL-4 în grupul de copii cu ulcer post-BCG și limfadenite post-BCG a fost mai mare decît în grupul de copii sănătoși, iar în serul copiilor cu abces rece după imunizarea BCG – mai scăzut decît la copiii sănătoși.

**Concluzii.** Conținutul moderat de IL-2, și cel mai înalt nivel de IL-4 în grupul de copii cu ulcer post-BCG mărturisesc despre tipul Th-2 de răspuns imun umoral în acest grup de bolnavi.

Cel mai înalt conținut de IL-2 și conținut moderat de IL-4 în grupul de copii cu limfadenite post-BCG mărturisesc despre tipul Th-1 de răspuns imun (celular) în acest grup de bolnavi.

Cel mai mic nivel de IL-2 și IL-4 în grupul de copii cu abcese reci după imunizarea BCG mărturisesc despre o supresie al răspunsului citokinic în acest grup de bolnavi.

Indicii activității proliferative al limfocitelor în RBTL cu tuberculină confirmă concluziile făcute: cel mai înalt nivel al activității proliferative a fost în grupul de copii cu ulcer post-BCG, scăzut în grupul de copii cu limfadenite post-BCG și cel mai mic nivel al activității proliferative a limfocitelor în RBTL cu tuberculină a fost la copii cu abces rece ca complicație după imunizarea BCG (supresie al răspunsului imun specific celular).

#### Bibliografie selectivă

1. Pozdnajkova A.S., Shpakovskaya N.S., Lavor Z V. Estimation immune and cytokine status of children infected M tuberculosis // European Respiratory Journal: abstracts of the 18<sup>th</sup> ERS Annual Congress, Berlin, Germany, October 4 – 8, 2008. – Vol. 32, Suppl. 52. – P.3649.
2. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. // Лабораторное дело. - 1982. - № 2. - С. 23-25.
3. Кисина Т.Е., Фрейдлин И.С., Кноринг Б.Е. и др. Нарушения специфического иммунного ответа у больных туберкулезом легких. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2 – 3. – С. 270 – 271.
4. Позднякова А.С., Белевцев М.В. Иммунологическая реактивность детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Медицинский журнал. – 2009. – N 2. – С. 95-98.

Tabelul 1

#### Caracteristica indicilor statutului citokinic la copiii cercetați

Criteriu	Sănătoși	Grupul 1	Grupul 2	Grupul 3
IL-2 (pg/ml)	3,3±0,20	3,3±0,24*	4,4±0,24●	2,9±0,38
ID (u.c.)	1,0±0,06	1,0±0,07*	1,4±0,08●	0,9±0,12
IL-4 (pg/ml)	6,7±0,52	12,6±1,99	9,4±1,39●	5,9±0,64°
ИО (y.e.)	1,0±0,08	1,9±0,30	1,4±0,21●	0,9±0,10°
RBTL, tuberc. (%)	4,0±0,10	7,5±0,92*	4,9±0,42●	3,6±0,38°
ID (u.c.)	1,0±0,03	1,7±0,21*	1,2±0,10●	0,9±0,09°

Veridicitatea statistică: \* - între 1-2; ° - între 1-3; ● - între 2-3;

■ - între sănătoși-1; ◇ - între sănătoși -2; ◆ - între sănătoși-3

5. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 347 – 354.

6. Чернушенко Е.Ф.. Иммунопатогенез аллергических заболеваний. // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8(34).

#### Rezumat

A fost studiat caracterul răspunsului imun celular la 47 copii cu complicații ale vaccinării și revaccinării BCG conform criteriului conținutului de IL-2, IL-4 și conform răspunsului proliferativ în RBTL cu tuberculină. Bolnavii au fost divizați în 3 grupe: 1 – 15 copii cu ulcer post-BCG; 2 – 19 copii cu limfadenită post-BCG; 3 – 13 copii cu abces rece. S-a stabilit că pentru copiii cu complicație a vaccinării BCG în formă de ulcer cutanat este caracteristic răspunsul imun de tip Th-2, pentru copiii cu limfadenite regionale este caracteristic răspunsul imun de tip Th1, în grupul de copii cu abces rece post-BCG este observată supresia răspunsului citokinic și proliferativ.

#### Summary

##### Characteristics of cellular immune responses in children complications after vaccination with BCG.

We investigated the cellular immune response in 47 children with complications after BCG vaccination on the content of IL-2, IL-4 and proliferative response to tuberculin RBTL. Patients were divided into 3 groups: 1 - 15 children with postvaccinal ulcer, 2 - 19 children with vaccine-related lymphadenitis, 3 - 13 children with vaccine-cold abscesses. It is established that for children with postvaccinal ulcer is characterized by Th-2 type immune response, to vaccine-related lymphadenitis characterized by Th-1 type immune response, a group of children with vaccine-cold abscesses marked depression of cytokine and proliferative response.

## CARACTERISTICA IMUNITĂȚII HUMORALE ȘI MICROBIOCENOZA INTESTINALĂ LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

*S. Ghinda<sup>1</sup>, V. Bologa<sup>1</sup>, C. Iavorschi,<sup>1</sup>  
Elena Privalova<sup>1</sup>, Valentina Chiroșca<sup>1</sup>,  
G. Damașcan<sup>2</sup>, A. Moguș<sup>1</sup>*

Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”<sup>1</sup>, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>, Chișinău

Efectele fiziologice a microorganismelor saprofitice (numărul tuturor bacteriilor, virusurilor și al.), care influențează asupra organismului gazdă se referă în primul rând la funcția trofică (de digestie) și se petrece cu ajutorul fermenților produși de microorganisme. Un alt efect important este stimularea lo-

cală a sistemului imun, se referă la producerea IgA secretorii. Stimularea sistemică a imunității – este o funcție importantă a comunității bacteriene saprofite, în lipsa cărora se petrec dereglări ale organelor imunocompetente. Datele experimentale ne dovedesc că, la animalele care lipsește flora intestinală, lamina propria este atrofiată din cauza micșorării celulelor imunocompetente și dehidratării țesutului. La aceste animale se schimbă funcția hipofizei, suprarenalelor și pancreasului. Se atestă hipoplazia țesutului limfoid, se dereglează sistemul reticuloendotelial maturizarea celulelor, nivelul complementului, lizozimului și activitatea fagocitozei este scăzută.

Microflora intestinală asigură activarea sistemului imun specific celular și humoral și de asemenea stimulează sistemul imun nespecific. Microbiocenoza intestinală stimulează producția IgA secretorii, care asigură protecția locală a mucoasei intestinale de virusuri, bacterii, toxine și alergeni. Microflora intestinală stimulează activitatea fagocitară a macrofagilor și neutrofilelor. Flora normală stimulează maturizarea aparatului limfoid responsabil de potențierea sintezei interferonului și lizozimului. Lacto – și bifidobacteriile măresc activitatea fagocitară a granulocitelor sanguine, stimulează producerea citokinelor de către mononucleare, normalizează indicele imunoregulator, sintetizează un sir de substanțe biologice active care distrug antigenii (M.A.Осадчук и соавт., 2010).

Administrarea îndelungată a preparatelor anti-tuberculoase duc nemijlocit la disbioza intestinală (A.H.Юсубова, 2009; С.Д.Митрохин, 2000). Respectiv, tratamentul antituberculos potențiază dereglări considerabile a microbiocenozei și consecutiv scade imunoreactivitatea la această categorie de bolnavi.

**Scopul.** Stabilirea dependenței gradului dereglărilor imunologice de gradul disbiozei intestinale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară.

**Materiale și metode.** La 44 bolnavi cu tuberculoză pulmonară, diferiți după sex și vârstă s-a studiat starea microbiocenozei intestinale. În dependență de gradul disbiozei bolnavii sau repartizat în 3 grupe: disbioza de gradul 1 – 13 bolnavi; gradul 2 – 11 și 3 – 20 bolnavi. Bolnavi cu disbioză de gradul 4 în studiu nostru nu au fost (И.Б.Куваева и К.С. Ладодо, 1991). La toți bolnavii s-a studiat nivelul IgA, IgM, IgG (analizator Immunochemistry Systems ICS Analyzer II firma „Beckman” USA cu utilizarea testelor respective), concentrația complexelor imune circulante (Гриневич И.А. и Каменец Л.И., 1986) în varianta adaptată de G. Mordvinov și coautorii, (1992), concentrația ALAT și ASAT (cu folosirea reagenților firma CORMAY S.A., la aparatul Poland StarDust MC15, Germany), indicele de intoxicație Kalf–Kalif

Tabelul 1

**Starea imunităţii humorale la bolnavii investigaţi**

Indici	Sănătoşi	Bolnavi cu disbioză		
		Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3
IgG (g/l)	12,3±0,27	18,5±0,74	18,8±0,63	19,2±0,49
IgA (g/l)	2,6±0,10	3,6±0,28°	3,2±0,32●	4,6±0,27
IgM (g/l)	1,4±0,06	1,8±0,37	1,9±0,31	2,7±0,36
CIC (y.e.)	65,0±3,86	42,2±7,62°	63,0±14,2	96,7±12,6
ILI	0,38±0,008	0,52±0,084°	0,39±0,032●	0,31±0,033

Veridicitatea statistică: \* - între 1-2; ° - între 1-3; ● - între 2-3;

▪ - între sănătoşi -1; ◇ - între sănătoşi -2; ◆ - între sănătoşi -3

Tabelul 2

**Indicii hepatotoxicităţii la bolnavii investigaţi**

Indici	Sănătoşi	Bolnavi cu disbioză		
		Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3
ALAT	15,5±1,33	13,9±1,73°	28,7±5,43●	46,9±13,5
ASAT	13,6±1,28	19,8±2,59°	20,8±2,18●	47,0,6±9,26
ИК	0,33±0,059	0,79±0,194	0,62±0,159	1,24±0,366

Veridicitatea statistică: \* între - 1-2; ° - între 1-3; ● - între 2-3;

▪ - între sănătoşi -1; ◇ - între sănătoşi -2; ◆ - între sănătoşi -3

(Я.Я.Кальф-Калиф, 1941) și indecele leucocitar a imunoreactivității (S.Ghinda, 1996).

**Rezultate.** Conținutul IgG a fost mai înalt, decât la sănătoși la toate grupele de bolnavi cu disbioză. Cantitatea IgA, la fel era mai înalt în toate grupele. Cel mai înalt nivel al IgA a fost la bolnavii cu gr. 3 și diferența conținutului IgA între grupele cu gradul 2 și 3 erau considerabil schimbate. Conținutul IgM, ca și celelalte clase de Ig era mai înalt față de cei sănătoși. La fel, de la gradul 1 spre gradul 3 se remarcă tendință spre creștere permanentă a IgM, este vorba doar de tendință, neconfirmată prin diferențe veridice (tab.1).

Conținutul CIC la bolnavii cu disbioză gradul 1 a fost mai jos comparativ cu cei sănătoși, la bolnavii cu gradul 2 aproximativ același și la cei cu gradul 3 mai ridicat. Diferența conținutului CIC dintre bolnavii cu gradul 1 și gradul 3 a fost veridică. Indicele leucocitar al imunoreactivității (ILI) se micșora de la gradul 1 la gradul 3, ce denotă gradul majorat al disfuncției reactivității imunologice la bolnavii cu gradul 3. Diferențele cantitative a ILI între bolnavii cu gradul 1 și 3, 2 și 3 au fost veridice statistic.

Conținutul ALAT creștea direct proporțional gradului de disbioză și era cel mai înalt la bolnavii cu gradul 3. Diferențele conținutului ALAT dintre bolnavii cu gradul 1 și gradul 3, la fel ca și gradul 2 și gradul 3 au fost veridice. Conținutul ASAT creștea direct proporțional gradului de disbioză și era cel mai înalt la bolnavii cu gradul 3. Diferențele conținutului ASAT dintre bolnavii cu gradul 1 și gradul 3, la fel ca și gradul 2 și gradul 3 au fost veridice.

Indicii intoxicației Kalf –Kalif (ИК) la fel era cel mai ridicat la pacienții cu gradul 3 de disbioză, ce denotă o tendință spre creșterea intoxicației la pacienții din această grupă.

**Concluzii.** Cu creșterea gradului dereglărilor microbiocenozei intestinale, are loc modificarea vădită corelativă a indicilor imunității și indicilor funcției hepatice. La bolnavii cu gradul 3 de disbioza s-au remarcat cele mai grave disfuncții ale imunității și funcției hepatice.

**Bibliografie selectivă**

- Ghinda S., Brumari A., Donica A. și al. *Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului*. Certificat de inovator N. 398, 10 noiembrie 1996.
- Осадчук М.А., Осадчук М.М. *Дисбактериоз кишечника (методические рекомендации)*. Москва-Нижний Новгород, 2010, 33 с.
- Кальф-Калиф Я.Я. *О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое*. // Врачебное дело, 1941, N 1, с. 31-36.
- Куваева И.Б., Ладодо К.С. *Микроэкологические и иммунные нарушения у детей*.// Москва, "Медицина, 1991г., 240 с.
- Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В. и др. *Дисбактериоз (дисбиоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция*. // Учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. Москва, 2007, 39 с.
- Митрохин С. Д. *Дисбактериоз: современный взгляд на проблему*.// Инфекции и антимикробная терапия. 2000. № 5. с. 144-148.
- Мордвинов Г.В., Саин Д.О., Гинда С.С. и др. *Экономичный способ определения циркулирующих в*



сыворотке иммунных комплексов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13 октября, 1992 г.

8. Юсубова А. Н. *Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом.* // Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2009, 21с.

#### Rezumat

A fost apreciat statutul imun humoral la 44 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, care au fost repartizați în 3 grupe: disbioză de gradul 1 – 13 bolnavi; gradul 2 -11 bolnavi și gradul 3 -20 bolnavi. La toți pacienții a fost studiat subclasele de imunoglobuline A, M, G, nivelul complexelor imune circulante, concentrația ALAT și ASAT, indexul intoxicației Kalf-Kalif și indexul leucocitar al reactivității imune. S-a demonstrat că în dependență de gradul disfuncției microbiocenozei intestinale se agravează indicii statutului imun umoral, fermeții ALAT și ASAT. La bolnavii cu disfuncție intestinală de gradul 3 s-a depistat cele mai vădite dereglări ale statutului imun și funcției de detoxicare ale ficatului.

#### Summary

##### Characteristics of humoral immunity and intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis

The aim of the study was to assess the immune status in 44 patients with pulmonary tuberculosis. The patients were divided in 3 groups: 1<sup>st</sup> group – 13 patients with 1<sup>st</sup> degree intestinal dysbiosis, 2<sup>nd</sup> group – 11 patients with second degree of intestinal dysbiosis, and 3<sup>rd</sup> group – 20 patients with 3<sup>rd</sup> degree of intestinal dysbiosis. In all groups were evaluated levels of IgA, IgM, and IgG, immune complexes, ALT, AST, Kalf-Kalif indexes, the index of leucocytes immune reactivity. The statistical analysis of the data found a positive correlation between the degree of intestinal dysbiosis and the humoral status indices, as well as with ALT, AST levels. Patients with 3<sup>rd</sup> degree intestinal dysbiosis showed the most severe disturbances in the immune status and abnormalities in liver function.

### VALOAREA DIAGNOSTICĂ A ADENOZINDEZAMINAZEI ÎN SERUL SANGUIN LA BOLNAVII CU PROCESE INFILTRATIVE PULMONARE

*Olga Caraiani, V. Zlepca*

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău

**Scopul.** Studiarea nivelului adenzindezaminazei (ADA) în sânge, ca suport în cadrul diagnosticului diferențial al proceselor infiltrative pulmonare.

**Materiale și metode.** Au fost examinați 42 bolnavi cu procese pulmonare infiltrative. Vârsta medie a bolnavilor a fost 35,6 ani: bărbați 38 cazuri, femei 4 cazuri. La adresare 30 de bolnavi au fost cu suspecție primară de tuberculoză și 12 bolnavi se aflau în tratament de pneumonie, care nu răspundea pozitiv la tratamentul nespecific. Diagnosticul de tuberculoză pulmonară a fost stabilit în baza datelor bacteriologice și clinico-radiologice. Au fost studiate probele sanguine pentru a determina nivelul ADA la 37 bolnavi cu procese infiltrative pulmonare.

**Rezultate și discuții.** Din 42 de bolnavi, la care s-a efectuat diagnosticul diferențial a infiltratelor pulmonare, sputa la BAAR a fost pozitivă în 83,3% cazuri, BACTEC 960 a fost pozitiv în 88,01% cazuri, cultura prin metoda clasică în 90,5% cazuri pozitivă. La examen radiologic s-a determinat prezența infiltratelor pulmonare: bilateral în 95,3% cazuri și unilateral în 4,7% cazuri, în toate 42 cazuri s-au determinat destrucții pulmonare. Clinic bolnavii prezentau simptome de intoxicație infecțioasă severă în 42,8% cazuri și moderată în 57,2% cazuri. Din boli concomitente s-au înregistrat: alcoolism cronic în 7,14% cazuri, cardiomiopatie pulmonară cronică în 9,5% cazuri, hepatita cronică în 7,14% cazuri, boala bronșiectatică în 2,3% cazuri, HIV/SIDA în 2,3% cazuri, ulcer gastric în 2,3% cazuri, hipertensiune arterială în 2,3% cazuri. ADA a fost determinată la 37 bolnavi și s-a constatat titre înalte în 19 cazuri, titre joase în 18 cazuri (în comparație cu nivel normal a ADA în ser 0-26 mmol/l).

ADA este un ferment localizat în citoplasma celulei, în toate țesuturile sub două forme: ADA 1 (este prezentă în limfocite și monocite) și ADA 2 (prezentă în monocite și macrofagi). Este un ferment ce participă la inactivarea florei microbiene. Anterior nivelul ADA a fost studiat în lichidul pleural în scopul stabilirii etiologiei pleureziei, la sfârșitul secolului XX. S-a determinat că titre înalte de ADA în lichidul pleural permite stabilirea diagnosticului de pleurezie tuberculoasă în 90% din cazuri.

**Concluzie.** În diagnosticul diferențial a infiltratelor pulmonare, concomitent cu metodele bacteriologice și clinico-radiologice determinarea nivelului a adenzindezaminazei în serul sanguin poate fi recomandat ca un test screening rapid, ieftin și de perspectivă. În studiul efectuat titrele înalte a ADA pledează pentru tuberculoză, însă scăderea titrelor poate fi condiționată de starea gravă a bolnavului și prezența bolilor concomitente debilitante.

**ADENOSINE DEAMINASE DIAGNOSTIC  
VALUE IN BLOOD SERUM OF PATIENTS  
WITH INFILTRATE PULMONARY  
PROCESSES**

**Caraiani Olga, Zlepca V.**

State University of Medicine and Pharmacy  
„Nicolae Testemitanu”, Chisinau

**Purpose.** Study the adenosine deaminase (ADA) level in blood, as a support within the differential diagnosis of infiltrative pulmonary processes.

**Materials and methods.** There were examined 42 patients with infiltrative pulmonary processes. The average age of patients was 35.6 years: male 38 cases, 4 cases women. After addressing 30 patients were suspected primary tuberculosis and 12 patients were under treatment for pneumonia, which did not respond positively to treatment with conventional antibiotics. The diagnosis of pulmonary tuberculosis was established based on bacteriological and clinical – radiological data. Blood samples were studied to assess the ADA level for 37 patients with infiltrative pulmonary processes.

**Results and discussions.** Of 42 patients, undergoing differential diagnosis of pulmonary infiltrates, sputum was positive in BAAR in 83.3% cases, BACTEC 960 was positive in 88.01% cases, by the classical culture in 90.5% cases positive. In X-ray examination it was determined the presence of pulmonary infiltrates: 95.3% of bilateral cases and unilateral in 4.7% cases, in all 42 cases were determined pulmonary destructions. Clinical patients had symptoms of poisoning severe infections in 42.8% cases and moderate in 57.2% cases. Of concomitant diseases were recorded: chronic alcoholism in 7.14% cases, chronic pulmonary cardiomyopathy in 9.5% cases, chronic hepatitis in 7.14% cases, bronchiectasis disease in 2.3% cases, HIV/AIDS in 2.3% of cases, gastric ulcer in 2.3% cases, hypertension in 2.3% cases. ADA was determined for 37 patients and found high titre in 19 cases, low titre in 18 cases (compared with normal levels of ADA in serum 0-26 mmol/l). ADA is an yeast located in cell cytoplasm, in all tissues in two forms: ADA 1 (present in lymphocytes and monocytes) and ADA 2 (present in monocytes and macrophages). It is a ferment participating in microbial inactivation. Prior, the ADA level has been studied in pleural fluid in order to establish the etiology of pleurisy, at the end of the twentieth century. It was determined that high ADA titre in pleural fluid allows the diagnosis of tuberculous pleurisy in 90% cases.

**Conclusion:** In differential diagnosis of pulmonary infiltrates, along with bacteriological, clinical – radiological methods and determination of adenosine

deaminase level in blood serum can be recommended as a rapid screening test, cheap and with perspective. In the study conducted, high ADA titre advocates for tuberculosis, but the reduction of titre may be subject to serious condition of the patient and the presence of concomitant debilitating diseases.

**ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ДИАСКИНТЕСТА И  
ИНТЕНСИВНОСТИ РАЗМНОЖЕНИЯ  
M. TUBERCULOSIS У БОЛЬНЫХ  
АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова*

Медицинский университет, Саратов, Россия

**Цель.** Установление информативности использования Диаскинтеста для контроля над размножающейся микобактериальной популяцией. Обследовано 43 пациента в возрасте от 17 до 70 лет больных активным туберкулезом легких, из них 22 пациента, у которых в мокроте не были обнаружены микобактерии туберкулеза (МБТ), 14 пациентов, имеющих скудное бактериовыделение (1+) и 8 пациентов с обильным бактериовыделением (3+). Изучали зависимость результатов иммунологического метода Диаскинтест® (ДСТ), основанного на внутрикожном введении препарата, содержащего высокоспецифические белки ESAT-6 и CFP-10 («Лекко», Россия) и интенсивность размножения бактериальной популяции, оцениваемой по результатам микробиологического исследования (окраски мазка мокроты на кислотоупорные микобактерии (КУМ) и посева на твердые питательные среды). Учет реакции ДСТ оценивали визуально через 72 часа и измеряли размер папулы в мм. В группе пациентов с отрицательным результатом посева и мазка мокроты на КУМ положительный результат ДСТ получен у 18 (81,8%), средний размер папулы в мм (М) составил 12,3±1,8 мм, медиана-12. Эти данные не отличались от обследования пациентов со скудным бактериовыделением (число положительных результатов-11(78,6%), М=14,1±2,6 мм, медиана 16) и больных с обильным бактериовыделением (число положительных результатов - 6(75%), М=13,6±3,5 мм, медиана – 16,5),  $p>0.05$ . Между размерами папул ДСТ и массивностью бакте-

риовыделения не установлена корреляционная зависимость (коэффициент корреляции Спирмена=0,096,  $t=0,626$ ). Таким образом, Диаскинтест, вероятно, отражает состояние реактивности макроорганизма на внедрение инфекции, а не уровень размножения бактериальной популяции.

**DEPENDENCE OF THE RESULTS  
DIASKINTESTA AND THE INTENSITY OF  
REPRODUCTION M. TUBERCULOSIS IN  
PATIENTS WITH ACTIVE PULMONARY  
TUBERCULOSIS**

**T.Yu. Salina, T.I. Morozova**

Medical University, Saratov, Russia

The aim is to establish the possibility of using of Diaskintesta (DST) to control the reproduction of *M. tuberculosis*. We checked 43 patients at the age from 17 till 70 years with active pulmonary tuberculosis, from them 22 patients, whose sputum negative for acid-fast bacille (MBT-), 14 patients with positive sputum for acid-fast bacille (1+) and 8 patients strongly with positive sputum for acid-fast bacille (3+). We studied the dependence of Diaskintesta, the preparation based on intraskin introduction (DST), containing two specific antigens ESAT-6 and CFP-10 («Lekko», Russia) to control the reproduction of *M. tuberculosis*, as measured by microbiological methods (colouring sputum for acid-fast bacille on Ziehl-Neelsen and crops on firm nutrient mediums). The reaction was evaluated after 72 hours and measured the size of induration in mm. In group of patients with sputum negative for acid-fast bacille (MBT-) positive result DST is received in 18 (81,8%) cases. The average diameter of indurations in mm in these patients was  $12,3 \pm 1,8$  mm, a median -12, that did not differ from at patients with positive sputum for acid-fast bacille (1+) (positive result - in 11 (78,6%) cases), average diameter  $14,1 \pm 2,6$  mm, a median-16 and patients strongly with positive sputum for acid-fast bacille (3+) positive result - in 6 (75%) cases, average diameter of indurations  $13,6 \pm 3,5$  mm, a median-16,5 ( $p > 0,05$ ). Correlation of diameter of indurations DST and quantity MBT in sputum is not established (Spearman coefficient =0,096,  $t=0,626$ ). Thus Diaskintest, possibly, reflects a reactance condition on infection introduction, instead of level reproduction of *M. tuberculosis*.

**КЛИНИЧЕСКИЕ И  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ПЛЕВРИТА  
У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

**К.Б. Владимиров<sup>1</sup>, А.К. Иванов<sup>2</sup>,  
В.Ю. Журавлев<sup>2</sup>, П.К. Яблонский<sup>2</sup>**

Больница №1 МСЧ-78 ФСИН РФ,  
г. Санкт-Петербург<sup>1</sup>,  
ФГУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии»<sup>2</sup>,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить клинические и морфологические особенности туберкулёзного плеврита у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** Обследовано 270 больных с диагнозом «туберкулёзный плеврит», у всех специфический процесс был выявлен впервые. Средний возраст составил  $28,6 \pm 0,9$  лет. Все пациенты находились в заключении, 95,6% ( $n=258$ ) были мужчины, 44,8% ( $n=121$ ) были инфицированы ВИЧ (HIV+). Антиретровирусная терапия больным HIV+ не проводилась. Выполнялись клиническое обследование, диагностическая торакоскопия, гистологическое исследование, ПЦР и посев биоптатов на МБТ.

**Результаты.** Продромальный период плеврита длился  $1,4 \pm 0,2$  мес. у ВИЧ – негативных (HIV–) и  $1,1 \pm 0,2$  мес. - у больных HIV+. Больные HIV+ чаще, чем HIV–, отмечали похудание (56,3% и 35,0%), повышенную потливость (41,4% и 25,2%), фебрилитет (55,2% и 23,8% соответственно).

Торакоскопия с биопсией плевры выполнена у 75 пациентов, из них 35 были HIV+. Тотальная диссеминация специфических бугорков на плевре у больных HIV+ наблюдалась в 2 раза чаще, чем у пациентов HIV– (14,3% и 7,2% соответственно). Размеры аффектов на плевре свыше 1,0 см были характерны для больных HIV+ (37,1% и 10,0%).

При исследовании биоптатов альтеративное туберкулёзное воспаление у пациентов HIV+ встречалось вдвое чаще, чем у HIV– (37,2% и 20,0%), продуктивный туберкулёзный плеврит отмечался у 25,7% пациентов HIV+ и у 50% больных HIV–. Методом посева МБТ в биопсийном материале выявили у 20,0% HIV+ и только у 2,5% HIV– больных. Следует отметить, что ДНК МБТ в биоптатах плевры методом ПЦР у больных HIV+ выявлялась в 86,6% случаев.

**Выводы.** Туберкулёзный плеврит у пациентов с ВИЧ ко-инфекцией протекает с большей выра-

женностью воспалительного синдрома и с тенденцией к распространению специфического процесса. Биопсия плевры при торакокопии у таких больных позволяет достоверно верифицировать этиологию заболевания.

#### CLINICAL AND MORPHOLOGIC FEATURES OF TUBERCULOUS PLEURISY IN HIV-INFECTED PATIENTS.

K. Vladimirov<sup>1</sup>, A. Ivanov<sup>2</sup>, V. Zhuravlev<sup>2</sup>, P. Yablonsky<sup>2</sup>.

Hospital Nr.1 of MSC-78, Penal Department of Russian Federation, St. Petersburg<sup>1</sup>, St. Petersburg Scientific and Research institute of Phtisiopulmonology Russian Federation<sup>2</sup>

**Goal.** To reveal clinical and morphologic features of tuberculosis pleurisy (TP) in HIV-infected patients.

**Materials and methods.** We studied 270 patients with TP, all of them were new TB patients and were imprisoned. The average age was 28.6±0.9 years, 95.6% patients (n=258) were males, as much as 44.8% (n=121) patients were HIV-infected (HIV+). No one of the latter had obtained anti-retroviral treatment prior to admission. Routine clinical examination, thoracoscopy with pleural biopsy was made. Pathologic examination, PCR and cultures of the biopsy specimen for TB were carried out.

**Results.** Premonitory period of TP lasted 1.4±0.2 months in HIV-negative (HIV-) and 1.1±0.2 months in HIV+ patients. We found that HIV+ patients were more symptomatic than HIV-, with weight loss in 56.3% and 35.0% cases, night sweats in 41.4% and 25.2% cases, febrile temperature in 55.2% and 23.8% cases respectively.

Thoracoscopy with biopsy was carried out in 75 patients, as much as 35 of them were HIV+. Total dissemination of TB nodules upon the pleural surface was found in 14.3% of HIV+ cases, which was two times as often as in HIV- group (7.2%). Nodules more than 1.0 cm in dimension were more typical for HIV+, than for HIV- patients (37.2% and 10.0% respectively).

Alterative TB inflammation was found in 37.2% in pleural specimen from HIV+ patients, merely two times as often as in HIV- ones (20.0%), productive TP occurred in 25.7% pleural specimen from HIV+ and in 50.0% specimen from HIV- patients. Cultures for TB were positive in 20.0% specimen from HIV+ and only in 2.5% specimen from HIV- patients. However, in HIV+ group PCR for TB was positive in 86.6% of the studied specimen.

**Conclusions.** Tuberculosis pleurisy in the

patients with HIV co-infection presents with more defined inflammatory syndrome and is tendentious for progression of TB. Thoracoscopic pleural biopsy in those patients is the effective tool of verifying of TB origin of the disease.

#### МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *M. TUBERCULOSIS* У ОЛИГОБАЦИЛЛЯРНЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Л.В. Петрова<sup>1</sup>, В.А. Пузанов<sup>2</sup>

Республиканский противотуберкулезный диспансер<sup>1</sup>, Йошкар-Ола, Центральный НИИ туберкулеза РАМН<sup>2</sup>, Москва, РФ

**Цель.** Определить корректность результатов исследования клинических MDR-штаммов *M. tuberculosis* методом абсолютных концентраций из малого количества КОЕ.

**Материалы и методы.** В Республике Марий Эл всем ВВ больным параллельно определяется ЛЧ из 2-х и более культур, полученных из разных образцов диагностического материала до начала лечения. Несовпадение результатов ЛЧ отмечено как в парах культур с >20 КОЕ, так и в парах культур с >20 КОЕ в одной и ≤5 КОЕ в другой культурах. Проведено сравнение частоты выявления MDR в контрольной группе больных (634 чел.), имевших >20 КОЕ во всех парах культур и опытной группе больных (119 чел.) с парами культур 20 КОЕ в одной и ≤5 КОЕ в другой.

**Результаты.** Ретроспективно проанализированы лабораторные данные распространения MDR у ВВ больных. Установлено, что в 2000-2007 гг. данный показатель имел тенденцию к росту в пределах 8,6%-20,6%. С другой стороны, среди ВВ больных олигобациллярными с очаговым ТБ были до 79,1%, с инфильтративным – до 35,3% и с диссеминированным – до 19,8%. При этом у больных с очаговой формой ТБ в 35,3% случаев массивность бактериовыделения была ≤5 КОЕ, у больных с инфильтративной и с диссеминированной формами ТБ аналогичная массивность бактериовыделения составляла 18,9% и 8,4% соответственно. Достоверной зависимости уровня MDR от формы ТБ процесса не выявлено (p>0,05). Результаты исследования за 2007-2010 гг. MDR у больных, выделявших *M. tuberculosis* >20 КОЕ в обеих культурах (1-контрольная группа) и с >20 КОЕ в одной культуре и

≤5 КОЕ в другой (2-опытная группа) следующие: (1) MDR составила 25,1-25,4% и (2) 23,5-24,3%. В (1) группе было выявлено расхождение у 2 больных, во (2) группе расхождение по устойчивости к H+R было у одного ВВ больного. Достоверных различий в результатах полученных данных между контрольной и опытной группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Установлено, что результаты определения MDR *M.tuberculosis* методом абсолютных концентраций из малого количества КОЕ у впервые выявленных больных туберкулезом можно рассматривать как достоверные. Не выявлено достоверной зависимости уровня MDR от формы туберкулезного процесса.

### MULTIDRUG RESISTANCE OF *M.TUBERCULOSIS* IN OLIGOBACILLARY TB PATIENTS

L.V. Petrova<sup>1</sup>, V.A. Puzanov<sup>2</sup>

TB dispensary of Mariy-I Republic, Yoshkar-Ola,  
Central TB Research Institute, RAMS<sup>2</sup>, Moscow, RF

**Goal.** To evaluate the correctness of the results obtained for the clinical MDR-strains of *M.tuberculosis* from a small amount of CFU tested by the absolute concentrations method.

**Materials and methods.** In the republic of Mariy El all new patients have parallel DSTs done from two and more cultures obtained from different diagnostic material prior to treatment initiation. Discordance of the DST results was identified in pairs of cultures with >20 CFU as well as in pairs with >20 CFU and ≤5 CFU in other cultures. A comparison of MDR detection frequency was performed in the control group of patients (634 patients) with >20 CFU in all pairs of cultures and in the test group of patients (119 patients) with pairs of cultures with 20 CFU and ≤5 CFU.

**Results.** A retrospective analysis of the laboratory data on MDR among the new patients. It was identified that in 2000-2007 this rate had a trend to increase in the range of 8.6%-20.6%. On the other hand, up to 79.1% of new patients had oligobacillary focal TB, up to 35.3% of patients had infiltrative TB, and up to 19.8% had disseminated TB. In 35.3% of patients with focal TB the massiveness of bacterial excretion was ≤5 CFU, in patients with infiltrative and disseminated forms of tuberculosis the massiveness of bacterial excretion was 18.9% and 8.4% respectively. No significant relation was identified between the level of MDR and forms of the TB process ( $p>0.05$ ). The MDR test results for 2007-2010 among patients who excreted *M.tuberculosis* >20 CFU in both

cultures (1-control group) and with >20 CFU in one culture and ≤5 CFU in another (2-test group) were the following: (1) MDR was 25.1-25.4% and (2) 23.5-24.3%. In group (1) a discordance of test results was identified in 2 patients, in group (2) a discordance of DR results to H+R was identified in one new patient. No significant difference in results of the control group and the test groups was identified ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** It was identified that the test results of MDR of *M.tuberculosis* obtained by the method of absolute concentrations from small amounts of CFU for new patients can be considered reliable. No significant relation was identified between the level of MDR and forms of the TB process.

### PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE

Elena Tudor, I. Haidarlî, Gh. Groza,  
S. Ciobanu, M. Tolmaciov, V. Cunițchi,  
Aliona David

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

**Scopul.** Caracteristica morfologică ale leziunilor pulmonare în tuberculoză la etapa actuală.

**Material și metode.** Obiectul studiului a fost materialul de rezecție obținut în rezultatul tratamentului chirurgical aplicat la 66 de pacienți cu tuberculoză pulmonară (39 bărbați și 27 femei) cu vârsta medie de 33,04±1,23 de ani, inclusiv 15 pacienți (11 bărbați și 4 femei) vârsta medie 32,26±1,53 de ani cu tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă și 51 (28 bărbați și 23 femei) vârsta medie 33,20±1,54 de ani cu tuberculoză pulmonară sensibilă.

**Rezultate.** În materialul de rezecție au predominat leziuni tuberculoase cu nivel înalt de activitate a procesului inflamator cu diseminare granulomatoasă perifocală, pneumofibroză peribronhovasculară și bronșiolectazii. Astfel de modificări au predominat în tuberculoza multidrogrezistentă la 64,2% de cazuri. În tuberculoza pulmonară sensibilă predominau leziuni tuberculoase în faza de stabilizare incompletă (necroză cazeoasă cu calcifiere parțială, fibroză peribronhovasculară în țesutul pulmonar adiacent leziunilor tuberculoase).

**Concluzie.** În tuberculoza pulmonară multidrogrezistentă în materialul de rezecție predomină faza progresivă a procesului inflamator.

## MORPHOLOGICAL PARTICULARITIES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Elena Tudor, I. Haidarlı, Gh. Groza, S. Ciobanu, M. Tolmaciov, V. Cuniţchi, Aliona David

**Purpose.** Morphological characteristics of pulmonary tuberculosis lesions at present.

**Materials and methods.** Material under study was obtained as a result of surgical treatment applied to 66 patients with pulmonary tuberculosis (39 men and 27 women) with a mean age of  $33.04 \pm 1.23$  years, of whom 15 patients (11 men and 4 women), mean age  $32.26 \pm 1.53$  years with MDR TB and 51 (28 men and 23 women) mean age  $33.20 \pm 1.54$  years with classic pulmonary tuberculosis.

**Results.** In the material of resection prevailed the tuberculosis lesions with a high level of activity of the inflammatory process with per focal granulomatous dissemination, pneumofibrose and bronchi ecstasies. Such modifications prevailed in MDR TB in 64, 2% of cases. In the sensible pulmonary tuberculosis there were remarked tuberculosis lesions in the incomplete phase of stabilization, caseous necrosis with calcification, per bronchi vascular fibrosis in the adjacent tissue of tuberculosis lesions.

**Conclusion.** In the MDR TB in the material of resection predominates the progressive phase of the inflammatory process.

## КАК МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ АНКЕТУ ГОСПИТАЛЯ СВЯТОГО ГЕОРГА (SGRQ) У ПАЦИЕНТОВ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*М.И. Чушкин*

НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им И.М. Сеченова, Москва, Россия

**Цель.** Туберкулез остается актуальной проблемой здравоохранения и оказывает значительное влияние на общую заболеваемость и смертность. Эффективность современной противотуберкулезной терапии сместить внимание от предупреждения летальности к предупреждению нетрудоспособности. Целью работы было изучение качества жизни у лиц, излеченных от туберкулеза легких.

**Методы.** Качество жизни было изучено у 295 человек в возрасте от 20 до 82 лет, которые наблюдались по III группе диспансерного учета.

Для оценки качества жизни использовали анкету госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции.

**Результаты.** Валидность (достоверность, validity) это понятие, показывающее нам, что тест измеряет и насколько хорошо он это делает. Самым распространенным критерием валидности является коэффициент корреляции с другими показателями, достоверно характеризующие болезнь. Так, все показатели SGRQ имели статистически достоверную корреляцию с показателями спирометрии. Коэффициент корреляции компонентов SGRQ и ОФВ1 составил от -0,51 до -0,55 ( $p < 0.01$ ). Надежность (reliability) теста характеризует повторяемость и устойчивость результатов измерения от случайных ошибок. Это соотношение истинного сигнала и помех («шумов»). Тест-ретест корреляция (коэффициент надежности) составила от 0,94 до 0,99 (все  $p < 0,05$ ). Коэффициент внутренней согласованности теста, т.е. соответствие разных частей теста друг другу (альфа Кронбаха), составил 0,89. Все показатели SGRQ были снижены по сравнению со здоровыми лицами. Показатель компонента «симптомы» составил  $27,5 \pm 24,6\%$ ; компонент «активность» -  $28,9 \pm 23,4\%$ ; «влияние болезни» было  $17,1 \pm 19,5\%$ ; а общая оценка составила  $22,2 \pm 20,1\%$ . У лиц, излеченных от туберкулеза с нормальными показателями спирометрии (ОФВ1 > 80% дв), общая оценка составила 14%. У лиц с низкими спирометрическими показателями (ОФВ1 < 80%) общая оценка составила 33,9% ( $p < 0.001$ ).

Санаторно-курортное лечение является важным этапом терапии больных туберкулезом. В связи с этим большое значение приобретают методы оценки эффективности санаторно-курортного лечения. Чтобы оценить эффективность лечения больного, необходимо определить степень изменений общего самочувствия и данных объективного обследования, которые наступили за период санаторного лечения. Такие критерии как закрытие полости распада, прекращение бактериовыделения, ликвидация клинических проявлений интоксикации, нормализация гемограммы, СОЭ очень трудно использовать у лиц, излеченных от туберкулеза легких, поскольку у таких пациентов не должно быть бактериовыделения, интоксикации, активного воспаления. Спирографические показатели, как правило, не изменяются в процессе восстановительного лечения. Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения можно использовать анкеты качества жизни, такие как анкета госпиталя Святого Георга.

**Заключение.** Анкета госпиталя Святого Георга (SGRQ) показала достоверность и надежность как инструмент для оценки качества жизни. Качество жизни пациентов после полного излечения туберкулеза легких остается сниженным. Нарушение функции легких значительно ухудшают качество жизни.

### HOW WE CAN USE ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ) IN PATIENTS WITH TREATED PULMONARY TUBERCULOSIS

**M. Chushkin**

Research Institute of Phthisiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Purpose.** Tuberculosis remains a public health problem with significant impacts on morbidity and mortality. With effective treatment, the focus of tuberculosis management has shifted from the prevention of mortality to the avoidance of disability. The aim of this work is to examine the impact of the treated pulmonary tuberculosis on quality of life (QoL).

**Methods.** QoL was studied in 295 persons at the age of 20-82 who were observed at the local dispensary. SGRQ was used for assessment of QoL.

**Results.** The validity, or accuracy, is a measure of how closely the observations correspond to the actual state of affairs. The most usable criteria of validity is coefficient of correlation between studied method and another valid factors. All the SGRQ components had statistically valid correlation with spirometry results. The correlation coefficient between SGRQ and FEV1 varied from -0,51 to -0,55 (all  $p < 0.01$ ).

The reliability, or reproducibility, is a measure of how closely a series of observations of exactly the same thing match one another. This is ratio of signal to noises. Test-retest correlation (coefficient of reliability) were from 0,94 to 0,99 (all  $p < 0,05$ ). A coefficient of internal consistency, i.e. the intercorrelations among test items (Cronbach's Alpha) was 0,89.

All the SGRQ components for participants with treated pulmonary tuberculosis were worse in comparison with healthy subjects. In 295 persons Symptoms score was  $27,5 \pm 24,6\%$ ; Activity score was  $28,9 \pm 23,4\%$ ; Impact score was  $17,1 \pm 19,5\%$ ; and Total score was  $22,2 \pm 20,1\%$ . Total score for patients with pulmonary impairment ( $FEV1 < 80\%$  predicted) was 14%; total score in patients with normal spirometry results was 33,9% (all  $p < 0.01$ ).

Sanatorium-and-spa treatment is an important part of treatment of tuberculosis. Therefore assessment of

efficiency of sanatorium-and-spa treatment is very important.

To estimate efficiency of treatment it needs to define changes in feelings and objective data during sanatorium-and-spa treatment. In patients with treated tuberculosis Cavity closing, microbiological cure, disappearance of intoxication, normalization of blood picture cannot be used as a criteria of efficiency because such patients should not have signs of active inflammation. Spirometry results, as a rule, do not change during rehabilitation course.

For assessment of efficiency of sanatorium-and-spa treatment SGRQ can be used.

**Conclusion.** SGRQ was valid and reliable as method for assessment of quality of life. Quality of life in patients treated for pulmonary tuberculosis remained lower even after treatment was completed. The main factor influencing quality of life was impaired pulmonary function.

### ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ЗАБОЛЕВШИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*О.О. Тарасюк, А.В. Вербицец, Ю.Ф. Миرونенко, В.М. Завьялкин, Н.М. Мочевинская, Р.Б. Павлий, О.М. Слесарчук*

Государственное учреждение «Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Министерства здравоохранения Украины»

Проблемы эпидемиологии столь сложной инфекции как туберкулез, объясняется не просто взаимоотношением возбудителя и человека, а чрезвычайно многообразными процессами, в которых важную роль играет состояние нервной системы.

Туберкулез, как долговременное заболевание негативно влияет на психоэмоциональные аспекты жизни пациента: меняет его жизненные планы, перспективу на будущее, деформирует волевую сферу, содействует развитию различного рода стрессовых состояний, целого ряда негативных эмоций, которые могут привести к изменению личности, психологической дезадаптации, развитию «социальной фобии».

**Цель.** – Изучить психоэмоциональные состояния больных туберкулезом.

**Материалы.** Проведено анкетирование 125 респондентов впервые заболевших туберкулезом

легких с их информационного согласия и соблюдения этических принципов.

**Методы.** социологические, эпидемиологические, клинические, аналитические, статистические. При статистической обработке данных использовали стандартные программы MS Excell и Epi Info.

**Результаты.** Возраст респондентов впервые заболевших туберкулезом легких составил 18-55 лет, из них  $34,4 \pm 4,2\%$  женщин и  $65,6 \pm 4,2\%$  мужчин. Распределение по формам туберкулеза легких следующие: больные инфильтративным туберкулезом  $62,4 \pm 4,3\%$ , диссеминированным –  $24,8 \pm 3,9\%$ , очаговым -  $4,8 \pm 1,9\%$ , фиброзно-кавернозным -  $8,0 \pm 2,4\%$ . В анамнезе  $80,0 \pm 3,6\%$  больных имеют значительные невротические расстройства: апатия, головные боли, раздражительность, повышенная подозрительность, мнительность, чувство страха, смена настроений, враждебность, агрессивность, снижение работоспособности.

Социологические исследования показали, что вследствие болезни у  $76,0 \pm 3,8\%$  больных изменились жизненные планы, у  $40,8 \pm 4,4\%$  ухудшились взаимоотношения с родственниками, у  $59,2 \pm 4,4\%$  - остались без изменений, но ни один респондент не отметил, что отношение к нему со стороны родственников улучшилось. У  $30,4 \pm 4,1\%$  распалась семья, у  $32,0 \pm 4,2\%$  появилось необоснованное состояние эйфории, у  $15,2 \pm 3,2\%$  - внутренняя агрессия к окружающим, у  $42,4 \pm 4,4\%$  ограничился круг интересов.

По мере увеличения продолжительности болезни происходит усугубление нарушений психосоматического статуса пациента, обусловленное неверием в выздоровление, ощущением бесперспективности лечения, закрепляются способы дезадаптивного взаимодействия с окружающей средой.

**Выводы:** На фоне активного туберкулезного процесса у пациентов развивается психоэмоциональные нарушения, которые нуждаются в специальной психологической коррекции с учетом индивидуальных психосоциальных особенностей больного.

#### PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PRIMARY DETECTED PULMONARY TUBERCULOSIS

O. Tarasyuk, A. Verbinets, Y. Myronenko,  
V. Zavyalin, N. Mochevynska, R. Pavliy,  
O. Slesarchuk

State Institution "Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene Ministry of Health of Ukraine".

Problems of the epidemiology of such a complex

disease as tuberculosis, is not simply interrelation of causative agent and human, but extremely diverse processes in which the important role played by condition of nervous system.

Tuberculosis, as a long-term illness affects a patient's life psychoemotional aspects: changes his life plans, prospects for the future, deforms volitional promotes various kinds of stress conditions, a range of negative emotions that can lead to a change in personality, psychological disadaptation and the development of "social phobia".

**Purpose.** Explore the psycho-emotional state of patients with tuberculosis.

**Materials.** 125 respondents with primary detected pulmonary tuberculosis completed questionnaires with the consent of their informational agreement and compliance of ethical principles.

**Methods.** sociological, epidemiological, clinical, analytical and statistical. The statistical analyses of data were made using standard software MS Excell and Epi Info.

**Results.** The age of respondents with primary detected pulmonary tuberculosis was 18-55 years, of which  $34,4 \pm 4,2\%$  were women and  $65,6 \pm 4,2\%$  were men. Distribution of forms of pulmonary tuberculosis were following: patients with infiltrative tuberculosis  $62,4 \pm 4,3\%$ , disseminated -  $24,8 \pm 3,9\%$ , focal -  $4,8 \pm 1,9\%$ , fibrocavernous -  $8,0 \pm 2,4\%$ . In the anamnesis  $80,0 \pm 3,6\%$  of patients have significant neurotic disorders: apathy, headaches, irritability, suspicion, mistrust, anxiety, mood changes, hostility, aggressiveness, working capacity decrease.

Sociological studies have shown that due to the disease in  $76,0 \pm 3,8\%$  of patients changed their life plans, in  $40,8 \pm 4,4\%$  worsened relations with relatives, in  $59,2 \pm 4,4\%$  - remained unchanged, but none of the respondents said that the attitude of the family improved. At  $30,4 \pm 4,1\%$  the family had broke up,  $32,0 \pm 4,2\%$  appeared unreasonable state of euphoria, in  $15,2 \pm 3,2\%$  - inner aggression towards others, in  $42,4 \pm 4,4\%$  confined range of interests.

With increasing duration disease occurs worsening status of the patient psychosomatic disorders caused by lack of confidence in healing, a sense of futility of treatment, established maladaptive ways of the environmental interaction.

**Conclusions.** On the background of an active tuberculosis process in patients developing mental and emotional disorders, which need special psychological adjustment to suit individual patient's psychosocial characteristics.



## EVOLUȚIA OTITELOR MEDII LA COPII CU PATOLOGIE BRONHOPULMONARĂ

*Svetlana Diacova, I. Ababii*

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu",  
Catedra Otorinolaringologie, Chișinău

Otita medie (OM) constituie una din cele mai răspândite afecțiuni în copilărie cu excepția infecției virale a căilor respiratorii. Majoritatea copiilor (până la 90%) suferă de otită medie acută (OMA) odată în viață.

OM se dezvoltă frecvent la copii cu patologie bronhopulmonară (40 - 60%). Datorită particularităților anatomofiziologice ale organelor ORL și a întregului organism al copilului (fon alergic, scădere a imunității ș.a.) OM decurge relativ asimptomatic, ca rezultat se dezvoltă hipoacuzia, care cu timpul devine stabilă și ireversibilă. Lipsa diagnosticului oportun și a tratamentului adecvat contribuie la dezvoltarea otitelor medii cronice, influența cărora asupra vieții sociale a copilului (dezvoltarea psiho-emoțională, formarea vorbirii și a intelectului) este semnificativă.

**Scopul** lucrării a fost analiza evoluției naturale al otitelor medii la copiii cu patologie bronhopulmonară.

**Materiale și metode.** Sub supraveghere în Clinica Otorinolaringologică pediatrică a USMF "Nicolae Testemițanu" au fost 300 de copii după un curs de tratament a OMA, care s-a dezvoltat pe fondal de patologie bronhopulmonară. Pacienții au urmat un curs de tratament conservator standard al pneumoniei pe parcurs de 5-7 zile și tratament local pentru urechea afectată.

Predominau copiii de vârstă precoce (sub 3 ani), - 175 copii, 92 copii erau din grupa preșcolară (4-6 ani), 33 între 7 și 14 ani. Majoritatea pacienților erau băieți. Având în vedere asimetria schimbărilor patologice în urechi, fiecare ureche a fost evaluată în parte (total 563 urechi la 300 copii au avut un episod de otita medie acută).

Tratamentul complex al patologiei căilor respiratorii și urechi includea antibiotice, antiinflamatoare, antihistaminice, picături vasoconstrictoare în nas și picături antialgice antiinflamatoare.

În Clinică pacienții au fost examinați cu ajutorul unei Scheme de examinare otologică a copilului, elaborată la începutul studiului, care include datele anamnestice, otoscopiei optice, otoscopiei pneumatice, otomicroscopiei, timpanometriei și înregistrării reflexului stapedian, audiometriei, rezultatele investigațiilor intraoperatorii, rezultatele funcționale în dinamică.

### Rezultate și discuții.

**Examenul otoscopic.** Peste două săptămâni după instalarea OMA otoscopia pneumatică a evidențiat mobilitate micșorată a membranei timpanice aproape la toți pacienții (95%). Otomicroscopic membrana timpanică a fost hiperemiată la 45% urechi, sură - la 55% urechi; mată și opacă - la 78% urechi. Perforație a fost depistată la 18% urechi. Eliminări din urechea medie s-a constatat la 8% de cazuri. Peste o lună imobilitatea membranei timpanice și devieri în culoare și transparență au fost depistate în 38% urechi. Peste trei luni schimbări otoscopice s-au determinat în 29% urechi. Peste 4 și 5 luni după OMA datele otoscopice erau modificate în 24% din urechile investigate. Peste 6 luni în 23% cazuri s-au constatat devieri otoscopice.

**Impedansmetria.** Impedansmetria a fost efectuată numai la urechile fără perforație. Peste două săptămâni timpanograma de tip A cu indicii complianței în limitele normei s-a înregistrat în 12% de cazuri, tip B - în 73%, tip A cu indici scăzuți ale complianței - în 15% de cazuri. Reflexul acustic s-a înregistrat la 12% urechi. Peste o lună tip A și C cu indicii normali ale complianței erau caracteristice pentru 62%, tip C<sub>1</sub> și C<sub>2</sub> cu indici scăzuți ale complianței - 12%, tip B - 26% cazuri. Reflexul acustic s-a înregistrat în 62% cazuri. Peste trei luni tip A a timpanogramei s-a determinat în 60% cazuri, tip C<sub>2</sub> - în 8%, tip B - în 32%. Reflexul acustic era prezent în 60% cazuri. Peste șase luni tip A a timpanogramei s-a înregistrat în 63%, tip C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> în 12%, tip B - în 25% cazuri. Reflexul acustic s-a depistat în 65% cazuri.

**Examenul audiologic** peste o lună s-a constatat hipoacuzie de transmisie la 38% urechi, peste 3 luni - la 37%, peste șase luni - la 35% urechi.

### Examinarea nasului și sinusurilor paranazale.

Semne clinice și radiologice ale sinusitelor au fost depistate la majoritatea copiilor.

### Examinarea nazofaringelui.

Patologia nazofaringelui a fost depistată la majoritatea pacienților. Hipertrofia vegetațiilor adenoide de gr. II - III s-a stabilit în 68% din cazuri, iar la jumătate din copii cu această patologie erau prezente semnele de inflamație cronică. Hipertrofia amigdalelor palatine și manifestări ale amigdalitei cronice au fost diagnosticate în 18% din cazuri.

**Diagnosticul.** În baza datelor anamnestice, otomicroscopice, impedansmetrice și audiometrice s-a diagnosticat:

- I. Peste o lună
  - tubootită - la 18% urechi,
  - OMA, forma trenantă - la 20% urechi,
- II. Peste 3 luni
  - tubootită - la 10% urechi,

- OM recidivantă - la 8% urechi,
  - OM exudativă - la 22% urechi,
- III. Peste 6 luni
- tubootită - la 5% urechi,
  - OM recidivantă - la 12% urechi,
  - OM exudativă - la 2% urechi,
  - OM cronică supurativă - la 2% urechi,
  - OM adezivă - la 1% urechi.

Valoarea diagnostică. S-a analizat valoarea diagnostică comparativă a metodelor noninvazive otologice sus numite. Sensibilitatea otoscopiei pneumatice (capacitatea în depistarea efuziei în urechea medie) a fost 85%, specificitatea - 75% (aptitudinea în determinare a absenței lichidului în urechea medie). Otoscopia + timpanometria ridică sensibilitatea și specificitatea până la 96%. Audiometria convențională era informativă suficient la copiii mari și foarte slab sensibilă la copiii de vârstă mică, ce este legată de particularitățile psiho-neurologice.

Corelații dintre diferite forme de OM. Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice demonstrează că la aproape 40% urechi după OMA la copii se dezvoltă consecințe care cu timpul se transformă în OM exudativă, OM recidivantă, OM cronică supurativă, OM adezivă. Prezența schimbărilor otoscopice și (sau) funcționale în ureche peste o lună după instalarea OMA este un indicator prognostic nefavorabil și necesită tratament adăugător. Lipsa dinamicii pozitive peste 3 luni constată stabilirea proceselor patologice în urechea medie. Diferite forme de otită medie interrelatează dinamic și se pot considera ca diferite stadii a unui proces patologic în urechea medie. De exemplu, s-a observat transformarea OM recidivante în OM exudativă și invers. Patologia nazofaringelui (hipertrofia vegetațiilor adenoide, adenoidită, sinusită, amigdalită și a.), care joacă un rol important în apariția bolii, dar care cu timpul încetează a mai fi singurul substrat al otitei. Schimbările patologice din urechea medie capătă un caracter independent, relativ ireversibil. Alegerea metodei de tratament trebuie să fie efectuată luând în considerație manifestările clinice și funcționale ale patologiei urechii medii, nazofaringelui și durată bolii.

### Concluzii

1. Diagnosticul otitelor medii pe fond de patologie bronhopulmonară la copiii de vârstă până la 7 ani este dificil. Obiectivizarea stării urechii medii se bazează pe datele examenului otoscopic, rezultatele impedansmetriei și audiometriei.
2. Tratamentul adecvat al otitelor medii pe fond de patologie bronhopulmonară necesită aborduri etiopatogenetice. Durata și componența tratamentului complex depinde de procesul patologic din urechea medie, nazofaringelui și sinusurile paranazale.

3. Toți copiii în vârstă preșcolară peste o lună după instalarea OMA pe fond de patologie bronhopulmonară necesită examen obligatoriu la otorinolaringolog și examen funcțional în dinamic.

4. Schimbări otoscopice și (sau) funcționale peste o lună după OMA pe fond de patologie bronhopulmonară sunt indicații pentru tratament suplimentar al otitelor medii recidivante și cronice.

### Bibliografie selectivă

1. Ababii I., Diacova S. Evoluția otitelor medii la copii. Buletin de perinatologie, Chișinău, 2001, Nr 2, p. 37 – 40.
2. Bluestone Ch. D. Studies in otitis media: Children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh progress report-2004 *Laryngoscope* 114:1-26.
3. Bluestone, CD, Klein, JO (Eds), BC Decker, Hamilton. Otitis Media in Infants and Children, 4th ed, Ontario 2007.
4. Diacova S., Ababii I. - Our experience in diagnosis, treatment and follow up of otitis media with effusions in infancy. // 6th International Conference on Physiology and Pathology of Hearing. September 14-16, 1999, Mikolajki, Poland. Abstracts. P. 125 - 126.
5. Diacova S. McDonald T.J. A comparison of outcomes following tympanostomy tube placement or conservative measures for management of otitis media with effusion.// ENT – Ear, Nose and Throat Journal. Philadelphia, PA, USA, 2007, vol. 96, No 9, p. 552 – 555.
6. Jung T., Hanson J. Classification of otitis media and surgical principles. // The Otolaryngologic Clinics of North America. Vol. 32, N 3. June 1999, p. 369 - 383.
7. Peterson M., Paparella M. Otitis media with effusion and early sequelae: flexible approach. // The Otolaryngologic Clinics of North America. Vol. 32, N 3. June 1999, p. 391 - 400.
8. Rosenfeld R. Comprehensive management of otitis media with effusion. // The Otolaryngologic Clinics of North America. Volume 27, N 3, June 1994, p. 443 - 456.
9. Teele, DW, Klein, JO, Rosner, BA, et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160:83.
10. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. *N Engl J Med*. 2007;356:248–261.
11. Sade J, Russo E, Fuchs C, et al. Is secretory otitis media a single disease entity? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:342–3471.
12. Преображенский Н.А. Экссудативный средний отит М.: Медицина, 1987.-189 с.
13. Яблонский С.В. Современные подходы к диагностике и лечению отоанtritов у детей.// Журнал «Российская оториноларингология».- 2004. - 4(11). – С. 91–99.

### Rezumat

Prezentăm rezultatele supravegherii în dinamică a copiilor cu patologie bronhopulmonară și otită medie. Pacienții

enții au fost examinați conform unei „Scheme de examinare otologică a copilului”, care includ date anamnestice, otoscopiei optice, otoscopiei pneumatice, otomicroscopiei, timpanometriei și înregistrării reflexului stapedian, audiometriei, rezultatele investigațiilor intraoperatorii, rezultatele funcționale în dinamică. S-a analizat valoarea diagnostică comparativă a metodelor noninvazive otologice. Diagnosticul otitelor medii pe fond de patologie bronhopulmonară la copiii de vârstă până la 7 ani este dificil datorită caracterului asimptomatic al bolii. Obiectivizarea stării urechii medii se bazează pe datele examenului otoscopic, rezultatele impedansmetriei și audiometriei. Tratamentul adecvat al otitelor medii pe fond de patologie bronhopulmonară necesită aborduri etiopatogenetice. Durata și componența tratamentului complex depinde de procesul patologic în urechea medie, nazofaringe și sinusurile paranazale.

### Summary

#### Evolution of otitis media in children with the bronchial-pulmonary pathology

We presented the results of functional dynamic examination of children with acute otitis media and bronchial-pulmonary pathology. The work up included otoscopy, pneumatic otoscopy, otomicroscopy, tympanometry, registration of acoustic reflex and conventional audiometry and results of surgical treatment. We analyzed and compared the diagnostic value of the otological methods. Diagnostics of otitis media in children of the first 7 ears of life with bronchial-pulmonary pathology is complicated by relatively asymptomatic course of the disease. Evaluation of middle ear status is based on otomicroscopy and impedance audiometry. Adequate treatment of otitis media in small children with the inflammatory pathology of bronchi and lungs needs pathogenetic approach. Duration and content of the complex treatment depends on the pathologic process in the middle ear, nasopharynx and paranasal sinuses.

## EVALUAREA STATUTULUI FUNCȚIONAL A PACIENȚILOR CU BPCO

*A. Corlăteanu, V. Botnaru*

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este definită ca o boală, pentru care este caracteristică limitarea fluxului aerian, și este parțial reversibilă, produce unele efecte sistemice [1]. În multiple studii a fost dovedit că patogenia și manifestările clinice ale BPCO nu se limitează doar la inflamația pulmonară și remodelarea structurală la acest nivel, deoarece există și o asociere cu semnificație clinică a unor alterări sistemice (extrapulmonare) [11].

Capacitatea funcțională la pacienții cu BPCO este apreciată cu ajutorul testului de mers de 6 minute (6MWT) [2, 3, 6, 13, 16], care reprezintă un test simplu, sigur, standardizat, necostisitor, ce poate fi folosit cu succes la persoanele de vârstă a treia [4, 5, 9, 10, 17]. Pinto-Plata și colegii [15] au evaluat pacienții cu BPCO timp de 2 ani, declinul distanței parcurse în timpul testului de mers de 6 minute (6MWD) a constituit  $26 (SD \pm 37)$  m/an, în timp ce la persoanele sănătoase de vârstă similară distanța a crescut cu  $12 (SD \pm 25)$  m/an.

Primul mare studiu observațional de lungă durată, în care au fost aplicate și validate ecuațiile de referință, valorile 6MWD cu impact clinic major și evaluată asocierea cu mortalitatea, a fost finisat în 2008 de C. Cote și colegii [7, 8]. Acest studiu a confirmat relevanța clinică a 6MWT și, de asemenea, rolul 6MWD ca și predictor de supraviețuire [12]. A fost demonstrat că valoarea absolută a 6MWD este un predictor mai bun al mortalității la pacienții cu BPCO, în comparație cu VEMS și IMC. Valoarea 6MWD sub 350 de metri a fost asociată cu un prognostic nefavorabil al bolii. În acest studiu a fost observată corelația semnificativă statistic dintre mortalitate și 6MWD, atât la femei ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,0001$ ), cât și la bărbați ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,0001$ ) [8].

**Obiective.** Evidențierea parametrilor funcționali în funcție de stadiul bronhopneumopatiei cronice obstructive la pacienții vârstnici și la adulții tineri.

**Materiale și metode.** În total au fost incluși în studiu 158 de pacienți, dintre care 111 (70%) bărbați și 47 (30%) femei, cu vârsta cuprinsă între 44 și 80 de ani, vârsta medie fiind  $64,6 \pm 8,9$  ani.

Diagnosticul pozitiv de BPCO a fost stabilit conform clasificării GOLD, 2006 și ATS/ERS, 2004. Diagnosticul BPCO a fost bazat pe antecedentele bolnavului de expunere la factorii de risc și pe prezența sindromului obstructiv, parțial reversibil sau ireversibil, cu sau fără prezența de simptome. S-au analizat datele spirometriei, toleranța la efort fizic și indicii calității vieții.

Analiza statistică - corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R).

**Rezultate.** Toți pacienții incluși în studiu au efectuat testul de mers de 6 minute pentru a evalua capacitatea de efort fizic (rezultatele sunt prezentate în tab. 1).

Distanța medie parcursă în timpul testului de

mers de 6 minute în lotul vârstnicilor a fost redusă în comparație cu adulții tineri ( $209,7 \pm 82,27$  m versus  $255,4 \pm 92,58$  m,  $p = 0,001$ ).

A fost observată reducerea saturației hemoglobinei cu oxigen în ambele loturi în repaus.  $SaO_2$  în lotul adulților tineri a constituit  $95,2 \pm 3,15\%$  și în lotul vârstnicilor  $94,6 \pm 2,84\%$  ( $p > 0,05$ ). De asemenea a fost înregistrată micșorarea  $SaO_2$  după efectuarea 6MWT: în lotul adulților tineri cu  $3,2 \pm 1,58\%$  și cu  $3,9 \pm 1,52\%$  în lotul vârstnicilor ( $p = 0,01$ ).

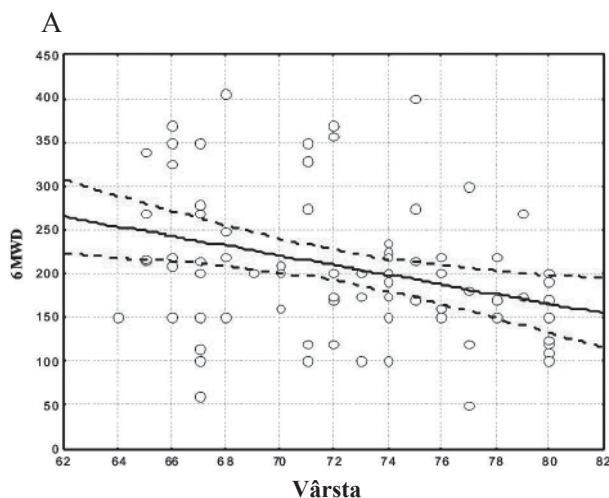
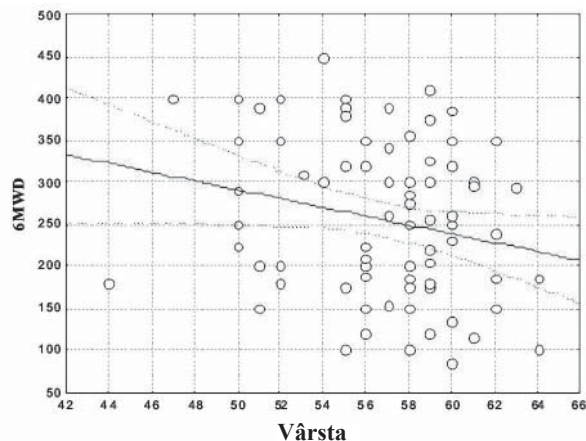
Dispneea, evaluată cu scara Borg modificată, s-a agravat în ambele loturi după 6MWT, în lotul adulților tineri cu  $3,1 \pm 0,72\%$  și la vârstnici cu  $3,2 \pm 0,74\%$  ( $p > 0,05$ ).

A fost depistată o slabă corelație indirectă între distanța parcursă timp de 6 minute și vârsta pacienților în lotul întreg ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,0001$ ), precum și în lotul adulților tineri ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,05$ ) și al vârstnicilor ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,004$ ). Această corelație liniară în sens negativ este prezentată grafic pe fig. 1.

Tabelul 1

**Rezultatele testului de mers de 6 minute la adulții tineri și la vârstnicii cu BPCO**

	Adulți tineri cu BPCO		Pacienții vârstnici cu BPCO		p
	Media	SD	Media	SD	
6 MWD, m	255,4	92,58	209,7	82,27	0,001
6 MWD prezisă, m	789,3	45,25	697,6	52,5	0,0001
6 MWD,%	32,5	11,4	30,1	11,78	> 0,05
SaO <sub>2</sub> pre-efort,%	95,2	3,15	94,6	2,84	> 0,05
SaO <sub>2</sub> post-efort,%	92	3,87	90,7	3,69	0,03
$\Delta SaO_2$	3,2	1,58	3,9	1,52	0,01
Borg pre-efort, puncte	4,6	1,1	4,9	0,99	0,05
Borg post-efort, puncte	7,7	0,93	8,1	0,83	0,007
$\Delta Borg$	3,1	0,72	3,2	0,74	> 0,05



B

Fig. 1. Corelațiile testului de mers de 6 minute cu vârsta la adulții tineri (A) și la vârstnicii cu BPCO (B)

Analiza legăturii dintre distanța parcursă timp de 6 minute (6MWD) și obstrucția bronșică (VEMS%) pentru lotul adulților tineri și al vârstnicilor cu BPCO a identificat o corelație liniară în sens pozitiv, semnificativă statistic. Mai puternic gradul obstrucției a corelat cu 6 MWD la pacienții vârstnici ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0001$ ), în comparație cu adulții tineri ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,0001$ ).

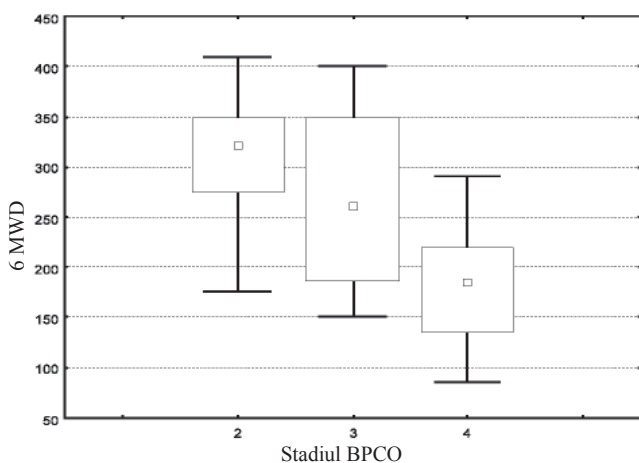
Tabelul 2

**Corelațiile testului de mers de 6 minute la adulții tineri și la vârstnicii cu BPCO**

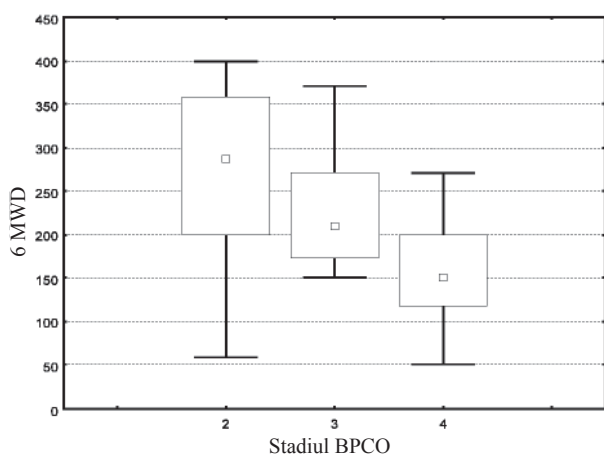
	Adulți tineri cu BPCO		Pacienți vârstnici cu BPCO	
	6 MWD	P	6 MWD	P
Rata exacerbărilor	<b>-0,43</b>	0,001	<b>-0,3</b>	0,006
VEMS	<b>0,41</b>	0,0001	<b>0,52</b>	0,0001
VEMS, %	<b>0,39</b>	0,0002	<b>0,56</b>	0,0001

Stadiul BPCO	<b>-0,42</b>	0,0001	<b>-0,56</b>	0,0001
CHARLSON	-0,22	0,097	-0,08	<0,05
CDS	<b>-0,42</b>	0,0001	0,06	<0,05
Karnofsky	<b>0,31</b>	0,016	<b>0,47</b>	0,0001
Barthel	<b>0,45</b>	0,0001	<b>0,52</b>	0,0001

A fost analizată legătura corelațională a statusului funcțional (indicele de performanță Karnofsky și indicele Barthel) cu 6 MWD. Indicele de performanță Karnofsky ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,0001$ ) și indicele Barthel ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,0001$ ) au corelat mai puternic cu distanța parcursă timp de 6 minute la pacienții vârstnici cu BPCO, în comparație cu adulții tineri ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,02$ ) și ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,001$ ), respectiv.



A



B

Fig. 2. Toleranța la efort fizic în funcție de stadiul BPCO la adulții tineri (A) și la vârstnicii (B)

Între distanța parcursă timp de 6 minute și rata exacerbărilor în ambele loturi a fost detectată o corelație liniară în sens negativ, care era mai bună în lotul adulților tineri ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,001$ ), comparativ cu vârstnicii ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,006$ ).

O corelație liniară în sens negativ între toleran-

ța la efort fizic și stadiul BPCO este reflectată în fig. 2. În lotul adulților tineri coeficientul Pearson a fost  $-0,42$  ( $p = 0,0001$ ) și  $-0,56$  ( $p = 0,0001$ ) la vârstnici. La vârstnici 6 MWD a corelat mai bine cu stadiul maladiei. Este necesar de menționat că fiecare stadiu de BPCO poate fi caracterizat printr-un grad de scădere a toleranței la efort fizic.

**Discuții.** Alterarea severă a statutului funcțional la pacienții vârstnici cu BPCO a fost demonstrată prin aprecierea indicelui de performanță Karnofsky și indicelui Barthel. Astfel, indicele Karnofsky ( $77,13 \pm 13,14$  % versus  $87,51 \pm 15,32$  %,  $p = 0,004$ ) și Barthel ( $87,19 \pm 7,37$  % versus  $93,65 \pm 5,45$  %,  $p = 0,0001$ ) au fost mai mici la pacienții vârstnici în comparație cu adulții tineri. Datele obținute privind statutul funcțional mai alterat al vârstnicilor corespund cu datele literaturii de specialitate, astfel în studiul efectuat de Peruzzi și colegii indicele Barthel a fost  $89,7 \pm 10,8$  % în lotul vârstnicilor cu BPCO, practic ca și în lotul din studiul nostru.

Distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute de pacienții vârstnici cu BPCO a fost semnificativ mai mică în comparație cu adulții tineri cu BPCO ( $255,4 \pm 92,6$  m versus  $209,7 \pm 82,3$  m,  $p < 0,001$ ), în plus 6 MWD a corelat negativ și semnificativ statistic, dar legătura corelațională era de intensitate slabă, la vârstnici cu domeniile chestionarului SGRQ total ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ), activitatea ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,01$ ) și impactul ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,01$ ). Conform datelor noastre și datelor lui Peruzzi [14], BPCO poate să micșoreze toleranța la efort și activitatea fizică zilnică la pacienții vârstnici.

În studiile anterioare Cote și colegii au demonstrat că valoarea absolută a distanței parcurse în timpul testului de 6 minute (6MWD) reprezintă un predictor puternic al mortalității la pacienții cu BPCO, ca și valorile 6MWD apreciate cu ecuațiile speciale folosite pentru aprecierea valorilor precise 6MWD [8]. În plus, valoarea 6MWD sub 350 de metri poate fi considerată ca marker al prognosticului nefavorabil la pacienții cu BPCO.

Majoritatea autorilor recunoaște că testul de mers de 6 minute este un test de rutină în BPCO, dar interpretarea rezultatelor testului este controversată [8]. În unele studii a fost folosită valoarea absolută a distanței parcurse în timpul testului de 6 minute pentru a determina rolul ei în prognosticul sau răspunsul la unele intervenții (reabilitarea pulmonară sau chirurgia de reducere a volumelor pulmonare). Totuși, este foarte bine cunoscut că distanța parcursă în timpul testului de 6 minute depinde de vârsta, sexul și înălțimea pacienților. În studiul său Cote și colegii au evaluat și

au validat ecuațiile de referință pentru determinarea valorilor de semnificație clinică majoră și au descris asocierea 6MWD cu mortalitatea.

BPCO este o patologie care reduce capacitatea funcțională, astfel gradul intoleranței la efort fizic măsurat cu 6MWT variază în funcție de gradul obstrucției bronșice. Datele noastre confirmă prezența corelației la pacienții vârstnici a 6MWD cu severitatea bolii ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,0001$ ), cu VEMS ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0001$ ) și cu numărul exacerbărilor ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,006$ ). Este important de menționat existența corelației între 6MWD și indicele Karnofsky ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,0001$ ) și indicele Barthel ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,0001$ ), ceea ce reflectă că statutul funcțional și toleranța la efort fizic al pacienților cu BPCO pot fi cuantificate cu un test simplu și rapid.

Cauza exactă a limitării toleranței la efort fizic nu este cunoscută pe deplin, dar probabil este dependentă de gradul obstrucției bronșice, apreciate cu VEMS. La majoritatea pacienților cu BPCO dispneea reprezintă factorul principal, care limitează capacitatea funcțională, asociată cu hiperinflația pulmonară, limitarea fluxului aerian și dereglarea capacității de difuziune. De asemenea, disfuncția mușchilor scheletici este implicată în geneza limitării toleranței la efort fizic la pacienții cu BPCO. Au fost observate schimbări morfologice și metabolice la nivelul mușchilor scheletici ai pacienților cu BPCO, care nu sunt prezente la persoanele de vârstă similară.

Totuși, cauzele limitării toleranței la efort fizic la pacienții cu BPCO rămân mai puțin studiate, evaluarea capacității funcționale cu 6MWD contribuie la aprecierea severității maladiei. Mai mult ca atât, identificarea nivelului de toleranță la efort fizic ne permite a caracteriza acești pacienți mai profund, cu includerea ulterioară în programele de reabilitare pulmonară, de chirurgie de reducere a volumelor pulmonare sau transplant pulmonar.

**Concluzii.** Testul de mers de 6 minute reprezintă un test foarte important, care poate fi folosit pentru caracterizarea severității BPCO și pentru determinarea toleranței la efort fizic.

#### Bibliografie selectivă

1. Agusti A, Noguera A., Sauleda J. *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease.* // Eur Respir J. 2003; 21: 347-360.
2. American Thoracic Society *ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test.* // Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.
3. Barnes P, Drazen J., Rennard S., Thomson N. *Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management.* London, 2007. p. 780.

4. Bautmans I, Lambert M., Mets T *The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status.* // BMC Geriatrics. 2004; 4: 6-12.

5. Camarri B, Eastwood P., Cecins N *Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years.* // Respiratory Medicine. 2006; 100: 658-665.

6. Carter R, Holiday D., Nwasuruba Ch *6-Minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patients With COPD.* // Chest. 2003; 123: 1408-1415.

7. Casanova C, Cote C., Marin J *The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD* // Eur Respir J. 2007; 29: 535-540.

8. Cote C. G, Casanova C., Marin J. M *Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test.* // Eur Respir J. 2008; 31: 571 - 578.

9. Donner CF, Patessio A *Performance indicators in chronic obstructive lung disease: walking test.* // Eur Resp J. 1989; 2: 663-680.

10. Enright P, McBurnie M., Bittner V *The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults* // Chest. 2003; 123: 387-398.

11. Gan W, Man S., Senthilselvan A., Sin D *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis.* // Thorax. 2004; 59: 574-580.

12. López Varela M, Anido T., Larrosa M *Functional Status and Survival in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Following Pulmonary Rehabilitation.* // Arch Bronconeumol. 2006; 42: 434-439.

13. Palange P, Ward S., Whipp B *Clinical exercise testing.* // Breathe. 2006; 3: 159-163.

14. PERUZZA S, SERGI G., VIANELLO A *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life.* // Respiratory Medicine. 2003; 97: 612-617.

15. Pinto-Plata V.M, Cote C., Cabral H *The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD.* // Eur Respir J. 2004; 23: 28-33.

16. Sciruba F, Criner G., Lee S., Zab Mohsenifar *Six-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Reproducibility and Effect of Walking Course Layout and Length.* // Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1522-1527.

17. STEL H, BOGAARD J., RIJSENBEK-NO-UWENS L *Multivariable Assessment of the 6-min Walking Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* // Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1567-1571.

#### Rezumat

BPCO este o cauză majoră a deteriorării severe a calității vieții, activității fizice și statutului funcțional la vârstnici. Am observat o alterare severă a statutului funcțional la pacienții cu BPCO. Am evaluat 78 adulți tineri și 80 vârstnici cu BPCO. Testul de mers de 6 minute reprezintă un test foarte important, care poate fi folosit pentru caracterizarea severității BPCO și pentru determinarea toleranței la efort fizic.

**Summary**  
**Evaluation of functional status of**  
**copd patients**

It was demonstrated that COPD is the main cause of severe deterioration of quality of life, physical activity and functional status in elderly and in younger patients. It was observed an important deterioration of functional status in elderly and in young COPD patients. 6 minute walking test is a very important test, which can be used for evaluation of severity of COPD and for assessment of tolerance to physical effort.

**EVALUAREA RADIOLOGICĂ ȘI**  
**FUNCȚIONALĂ A EMFIZEMULUI**  
**PULMONAR**  
**LA PACIENȚII CU**  
**BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ**  
**OBSTRUCTIVĂ**

*N. Nalivaico, Valentina Scaletchi,*  
*Oxana Priscu*

Institutul de Ftiziopneumologie  
"Chiril Draganiuc"  
Chișinău

În prezent, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este o patologie cu răspândire largă, ce are o evoluție și un prognostic nefavorabil, ceea ce contribuie la pierderea capacității de muncă a acestor pacienți. Prognosticul bolii, într-o anumită măsură, este determinat de gradul de exprimare a obstrucției bronșice, precum și de dezvoltarea emfizemului pulmonar.

O dată cu acceptarea noului concept al BPCO, adoptat în 1995 de ERS și de GOLD în 2000, s-au efectuat cercetări profunde în domeniul BPCO, astfel că, datorită acestui fapt, s-a conturat un nou aspect al mecanismelor fiziopatologice de dezvoltare a emfizemului, modificare structurală pulmonară indisolubilă cu BPCO [3].

Există mai multe ipoteze și teorii care încearcă să explice apariția emfizemului: ipoteza vasculară emisă de E. Isaacson, ipoteza mecanică, propusă de W.H. Harris și F.P. Chillingworth în 1919, teoria mecanismului de supapă cauzată de fibrotizarea și stenoizarea bronhiilor mici și a bronhiolelor (Kjaergaard, 1932), teoria de ischemie pulmonară ca o cauză de distrugere a septurilor interalveolare (G. Crenshaw, 1952), ipoteza ce ține de sistemul de proteaze-antiproteaze (C.B. Laurell și S. Ericson, 1963) ipoteza despre rolul disfuncției fibroblaștilor în dezvoltarea emfizemului

(W. Timens et al., 1997), ipoteza dezechilibrului între leziune-regenerare (G. Vlanovic, 1999), teoria infecției cu chlamydia (D. Tbeegarten și G. Mogilevski, 2000), emfizemul indus de corticosteroizi (Choe K., 2003), emfizemul senil, emfizem din inanție (J. Stein și H. Fenigstein, 1942), teoria bolii autoimune (Belov, 1971) [1].

Cu toate acestea, încă nu există un consens cu privire la patogeneza emfizemului - nici una dintre ipoteze nu pot explica toate schimbările ce au loc în țesutul pulmonar. Toți autorii conchid că patogeneza emfizemului este complexă și implică mai mulți factori și componente. În general, în cadrul patogeniei apariției emfizemului se descriu 3 mecanisme de bază care acționează sinergic și se suplimentează: reducerea patului vascular pulmonar, extinderea excesivă a pereților alveolari și distrugerea țesutului.

Dereglarea permeabilității bronșiale la pacienții cu BPCO se formează pe baza componentelor reversibile și ireversibile. Prezența și expresivitatea componentului reversibil caracterizează BPCO. Componentul ireversibil al obstrucției se manifestă prin dezvoltarea emfizemului și fibroză peribronșială. Emfizemul se formează în rezultatul epuizării (în consecința stresului oxidativ) a inhibitorilor locali ai proteazelor și sub influența proteazelor neutrofile, care distrug stroma a alveolelor. Fibroza peribronșială este consecința inflamației cronice.

Dezvoltarea peribronșială duce la reducerea rețelei vasculare în porțiunile țesutului pulmonar incapabili de a schimba gazele. În rezultat circulația sangvină repartizată în sectoarele păstrate ale țesutului pulmonar, apar dereglări ventilator-perfuzionale pronunțate.

Neuniformitatea relațiilor ventilator-perfuzionale este una din principalele elemente ale patogenezei BPCO.

Perfuzia zonelor insuficient ventilate duce la diminuarea oxigenării arteriale, ventilația excesivă a spațiului mort și reținerea eliminării CO<sub>2</sub>, acesta creează condiții pentru majorarea presiunii în bazinul arterei pulmonare cu dezvoltarea ulterioară a cordului pulmonar. La un șir de pacienți cu BPCO se observă sindromul apnoe.

Majoritatea pacienților cu BPCO dezvoltă un emfizem centrolobular (centroacinar): are loc extinderea părților centrale ale acinilor (a bronhiolelor respiratorii și a septurilor interalveolare), modificările sunt mai pronunțate în lobii superiori, pe măsura apropiării de segmentele bazale s-a observat o scădere a gradului de exprimare a emfizemului.

Lucrătorii din industriile cu nocivități (praf, produse chimice) dezvoltă forma focală de emfizem acinar proximal: focarele de emfizem se distribuie în

mod egal, alternând cu sectoarele pulmonare nemo-dificate, se asociază cu acumulările de macrofage cu incluziuni antracotice (la mineri).

La fumători, aceste două forme de emfizem (centroacinar și panacinar) frecvent coexistă. În emfizemul panacinar are loc lărgirea difuză a acinului, fuzionarea structurilor intralobulare într-un spațiu aerian unic; formele locale de emfizem panacinar se transformă în bule (formă întâlnită și la senili); formele difuze de emfizem panacinar se întâlnesc la pacienții cu deficit de  $\alpha$  1-antitripsină cu dezvoltarea precoce a emfizemului cu predilecție în zonele bazale [1].

Tabloul clinic al emfizemului pulmonar poate decurge asimptomatic și să se manifeste printr-un pneumotorace spontan (până la 97% cazuri), cauza fiind ruperea formațiunilor aeriene localizate subpleural.

Diagnosticul contemporan instrumental al emfizemului se bazează pe metode de investigare radiologice și funcționale [5].

Creșterea volumului pulmonar și a gradului de pneumatizare (hiperinflație) reprezintă criterii radiologice importante pentru stabilirea diagnosticului de emfizem pulmonar. Însă, în stadiile ușoare de BPCO, aceste semne, de regulă, nu sunt depistate, sau dimpotrivă, sunt prezente la pacienții cu hiperinflație dinamică, dar fără emfizem (de exemplu în cazul exacerbării astmului bronșic, în bronșiolite), din acest motiv spirometria ca metodă de diagnosticare a emfizemului pulmonar nu este utilă [6].

Rezultatele cercetărilor efectuate de R. Uppaluri et al. au arătat că este nevoie ca peste 1/3 din parenchimul pulmonar să fie atins de modificările emfizematoase, ca să apară semnele de obstrucție bronșică. Chiar și în prezența emfizemului pulmonar difuz și a bulelor gigantice, indicii patenței bronșice pot fi normali [1].

Radiografia cutiei toracice permite depistarea emfizemului pulmonar, de regulă, deja în stadiul II-III al BPCO în prezența a 2 grupe de simptome: majorarea volumului pulmonar (aplatizarea diafragmului, coborârea domului diafragmal, îngustarea siluetei cardiace la radiografia posteroanterioară, îngroșarea conturului diafragmal, lărgirea spațiului retrosternal la radiografia de profil) și semne de distrugere a parenchimului pulmonar (sărăcirea desenului pulmonar, bule). Dacă sunt depistate radiologic ambele grupe de simptome, sensibilitatea metodei radiologice atinge 80%.

**Scopul.** Studiarea caracteristicilor radiologice și funcționale ale emfizemului pulmonar la pacienții cu BPCO.

**Materiale și metode.** Au fost investigați 81 pacienți cu BPCO cu vârsta cuprinsă între 34 și 62 de ani

(vârsta medie  $51,37 \pm 10,63$  ani), dintre care 69 erau bărbați și 12 femei. BPCO ușor a fost diagnosticat la 19 pacienți, moderat – la 28 pacienți, sever – la 23, și foarte sever – la 11 pacienți.

Gradul de severitate al BPCO a fost estimat după criteriile spirometrice convenționale de clasificare: BPOC ușor:  $FEV_1 > 80\%$ ,  $FEV_1/CVF < 0,7$ ; BPOC moderat:  $50\% < FEV_1 < 80\%$ ,  $FEV_1/CVF < 0,7$ ; BPOC sever:  $30\% < FEV_1 < 50\%$ ,  $FEV_1/CVF < 0,7$ ; BPOC foarte sever:  $FEV_1 < 30\%$ ,  $FEV_1/CVF < 0,7$  în conformitate cu GOLD (2007).

Toți pacienții au fost investigați clinic și instrumental. Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la aparatul Philips Duodiagnost, 2007. Spirometria și body-pletismografia au fost efectuate în conformitate cu recomandările Societății Americane Toracice (ATS) pe un dispozitiv Master Screen-Body (Erich Jaeger GmbH, Germania, 2011) utilizând valorile corespunzătoare după standardele Societății Europene a Cărbunelui și Oțelului.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost realizată cu ajutorul programului Microsoft Excel. Pentru a determina semnificația statistică a diferențelor a fost calculat criteriul t-Student, diferențele au fost considerate semnificative statistic la  $p < 0,05$ .

#### Rezultate.

La 19 pacienți cu BPCO ușor nu au fost depistate tulburări ale permeabilității bronșice:  $FVC = 106,5 \pm 18,4\%$ ;  $FEV_1 = 108,13 \pm 18,2\%$ ;  $IT = 85,08 \pm 15,1$ ;  $V_{25-75} = 107,23 \pm 29,4\%$ ;  $V_{25} = 93,66 \pm 14,2\%$ ;  $V_{50} = 112,2 \pm 18,6\%$ ;  $V_{75} = 108,83 \pm 22,3\%$  (tab. 1). Rezistența bronșică, măsurată body-pletismografic a fost în limite normale ( $R_{tot} = 99,31 \pm 7,6\%$ ) (tab. 2).

Element important în caracteristica funcțională și de diagnostic a bolilor respiratorii obstructive la pacienții cu BPOC ușor a fost modificarea capacității pulmonare totale. Au fost depistate o astfel de modificare a TLC care era la valori normale ( $119,74 \pm 11,4\%$ ), în cadrul căreia RV era moderat crescut la  $159,43 \pm 29,1\%$ , ERV redus semnificativ la  $53,87 \pm 17,3\%$  cu creșterea moderată a IC la  $146,41 \pm 33,5\%$  și FRC ușor redus la  $92,03 \pm 8,2\%$  (tab. 1 și 2), raportul RV/TLC constituia  $+11,80 \pm 9,7\%$ . Majorarea moderată a RV poate fi interpretată ca și debutul apariției tulburărilor nu doar în zona respiratorie, dar și la nivelul bronhiolilor distale, atunci când se include ventilarea colaterală și crește gradul de pneumatizare a pulmonilor (hiperinflație).

La acești pacienți nu au fost depistate semnele radiologice de hiperinflație, la fel lipsa hipertransparența cîmpurilor pulmonare la radiografie toracică (tab. 3, 4).



Tabelul 1

**Indici spirometrici la pacienții cu BPOC (n=81)**

Indici	Valorile normale	Gradul de severitate a BPOC			
		ușoară (n=19)	moderată (n=28)	severă (n=23)	foarte severă (n=11)
		$M_1 \pm m_1$	$M_2 \pm m_2$	$M_3 \pm m_3$	$M_4 \pm m_4$
FVC,%	100,0±15,0	106,5±18,4	78,7±13,5	65,0±14,1	47,0±11,2
VEF <sub>1</sub> ,%	100,0±25,0	108,13±18,2	61,9±11,6	32,0±12,3	21,9±9,8
IT,%	100,0±35,0	85,08±15,1	65,6±6,4	41,45±7,8	39,28±3,1
PEF,%	100,0±35,0	101,81±28,7	54,6±3,2	19,8±4,1	13,9±5,2
V <sub>25-75</sub> ,%	100,0±35,0	107,23±29,4	45,1±5,6	19,6±3,5	7,4±4,1
V <sub>25</sub> ,%	100,0±40,0	93,66±14,2	35,7±3,2	15,4±4,7	6,8±3,2
V <sub>50</sub> ,%	100,0±40,0	112,2±18,6	33,2±2,1	12,3±3,6	7,2±2,8
V <sub>75</sub> ,%	100,0±40,0	108,83±22,3	31,7±4,2	14,7±2,0	8,1±1,8
ERV,%	100,0±15,0	53,87±17,3	49,2±6,4	46,2±4,7	40,0±12,5
IC,%	100,0±15,0	146,41±33,5	121,8±10,5	117,1±9,1	106,0±11,9

Tabelul 2

**Indici body-pletismografici la pacienții cu BPOC (n=81)**

Indici	Valorile normale	Gradul de severitate a BPOC			
		ușoară (n=19)	moderată (n=28)	severă (n=23)	foarte severă (n=11)
		$M_1 \pm m_1$	$M_2 \pm m_2$	$M_3 \pm m_3$	$M_4 \pm m_4$
RV,%	125,0±15,0	159,43±29,1	242,4±38,6	292,0±39,1	347,4±41,5
TLC,%	100,0±10,0	119,74±11,4	123,5±13,4	141,8±12,4	159,5±15,2
RV/ TLC,%	0±8,0	11,80±9,7	27,01±7,5	29,42±6,7	37,63±8,4
FRC,%	100,0±10,0	92,03±8,2	141,0±6,2	199,6±5,4	221,9±6,1
Rtot,%	100,0±25,0	99,31±7,6	185,0±11,3	203,7±9,7	318,9±12,3

La pacienții cu BPCO moderat rezultatele obținute reflectau prezența obstrucție bronșice într-o măsură mai mare, nu doar la nivelul bronhiilor de calibru mare, dar și de calibru mic, cu un grad înalt de hiperinflație pulmonară: FVC=78,7±13,5%; VEF<sub>1</sub>=61,9±11,6%; IT=65,6±6,4%; PEF=54,6±3,2%; V<sub>25-75</sub>=45,1±5,6%; V<sub>25</sub>=35,7±3,2%; V<sub>50</sub>=33,2±2,1%; V<sub>75</sub>=31,7±4,2%; ERV=49,2±6,4%; IC= 121,8±10,5%. Rezistența bronșică a fost moderat crescută pînă la 185,0 ±11,3% la 8-10-lea nivel de bifurcare a bronhiilor. TLC, determinată body-pletismografic, a constituit 123,5±13,4%, din contul creșterii RV la 242,4±38,6%, RV/TLC constituia +27,01±7,5%, FRC era majorat pînă la 141,0±6,2% (tab. 1 și 2).

Printre semnele radiografice de emfizem a fost observată doar o hiperinflație moderată sub formă de creștere a transparenței câmpurilor pulmonare, tulburările vasculare și distrugerea parenchimului pulmonar lipseau. Semnele radiologice de hiperinflație s-au manifestat prin aplatizarea cupolei diafragmei, lărgirea spațiului retrosternal, majorarea câmpurilor

pulmonare și coborîrea domului diafragmal și au fost depistate la 22 de pacienți (79%) (tab. 3, 4).

La pacienții cu BPCO sever este remarcată corelarea dintre tulburările funcționale și gradul de exprimare a modificărilor morfologice, depistate radiologic. Permeabilitatea bronhiilor este redusă sever: FVC=65,0±14,1%; VEF<sub>1</sub>=32,0±12,3%; IT=41,45±7,8%; PEF=19,8±4,1%; V<sub>25-75</sub>=19,6±3,5%; V<sub>25</sub>=15,4±4,7%; V<sub>50</sub>=12,3±3,6%; V<sub>75</sub>=14,7±2,0%; ERV=46,2±4,7%; IC= 117,1±9,1%. Rezistența bronșică a fost majorată semnificativ la 203,7±9,7%. În evaluarea funcției de ventilare pulmonară TLC constituia 141,8±12,4%, din contul majorării RV pînă la 292,0±39,1%, raportul RV/TLC era de +29,42±6,7%, FRC a fost majorată la 199,6±5,4% (tab. 1 și 2).

Radiologic s-a remarcat o exprimare mai pronunțată a semnelor de hiperinflație, sărăcirea desenului pulmonar din contul dispariției vaselor sanguine cu distrugerea țesutului pulmonar preponderent în sectoarele bazale cu formare de bule nu prea mari la 22 pacienți (98%) (tab. 3, 4).

Tabelul 3

**Evaluarea radiologică a gradului de hiperinflație la pacienții cu BPOC (n=81)**

Criterii cantitative		Gradul de severitate a BPOC			
		ușoară (n=19)	moderată (n=28)	severă (n=23)	foarte severă (n=11)
Aplatizarea cupolei diafragmei la radiografia posteroanterioră	prezentă (+)	-	+	+	+
	n (%)		n=22 (79%)	n=22 (98%)	n=11 (100%)
Lărgirea spațiului retrosternal – la radiografia toracică de profil (valoarea normală – 2,5 cm)	prezentă (+)	-	+	+	+
	n (%)		n=22 (79%)	n=22 (98%)	n=11 (100%)
Majorarea câmpurilor pulmonare (valoarea normală – pînă la 30 cm)	prezentă (+)	-	+	+	+
	n (%)		n=22 (79%)	n=22 (98%)	n=11 (100%)
Coborârea domului diafragmal	prezentă (+)	-	+	+	+
	n (%)		n=22 (79%)	n=22 (98%)	n=11 (100%)

Tabelul 4

**Evaluarea radiologică a gradului de emfizem la pacienții cu BPOC (n=81)**

Semne		Gradul de severitate a BPOC			
		ușoară (n=19)	moderată (n=28)	severă (n=23)	foarte severă (n=11)
<b>Hiperinflație:</b> hipertransparența câmpurilor pulmonare	prezentă (+)	-	+	+	+
	n (%)		n=22 (79%)	n=22 (98%)	n=11 (100%)
	gradul de exprimare		moderat	sever	foarte sever
<b>Tulburări vasculare:</b> modificarea desenului pulmonar: sărăcire	prezentă (+)	-	-	+	+
	n (%)			n=22 (98%)	n=11 (100%)
	gradul de exprimare		moderat	sever	foarte sever
<b>Distrugerea parenchimului (bule)</b>	prezentă (+)	-	-	+	+
	n (%)			n=22 (98%)	n=11 (100%)
	gradul de exprimare			sever	foarte sever

La pacienții cu BPCO foarte sever, modificările funcționale au ajuns la un grad foarte sever de tulburare funcțională FVC=47,0±11,2%; VEF1=21,9±9,8%; IT=39,28±3,1%; PEF=13,9±5,2%; V25-75=7,4±4,1%; V25=6,8±3,2%; V50=7,2±2,8%; V75=8,1±1,8%; ERV=40,0±12,5%; IC=106,0±11,9%.

Rezistență bronșică era majorată de trei ori și constituia 318,9±12,3%, analiza formei buclelor

la toți pacienții au aratat nelinearitatea expirului și lărgirea ei în sectoarele expirului. RV era crescut la 347,4±41,5%, ceea ce înseamnă că plămânii sunt hiperinflați și nu doar după un inspir adînc, dar și în timpul respirației de repaus, ceea ce afectează schimbul de gaze și gazele sanguine. TLC deasemenea era semnificativ majorat 159,5±15,2%, ceea ce a contribuit la o reducere și mai mare în zona respiratorie,

raportul RV/TLC constituia  $+37,63 \pm 8,4\%$ , FRC a fost majorat la  $221,9 \pm 6,1\%$  (tab. 1, 2).

Din cauza distrugerii totale a țesutului pulmonar (bule mari, multiple), precum și din cauza obliterării majorității dintre capilare, radiologic, desenul pulmonar practic lipsea, s-a remarcat o exprimare pronunțată a hipertransparenței pulmonare la toți 11 pacienți (100%) din acest grup de pacienți (tab. 3, 4).

Între toate cele patru grupuri de pacienți s-au remarcat diferențe statistice semnificative între indicatorii permeabilității bronșice și a funcției pulmonare ventilatorii ( $p < 0,05$ ).

Examenul radiologic a fost obligator în stabilirea diagnosticului BPCO, fiind o metodă de bază și accesibilă care se aplică pe larg. Informația diagnostică a permis de a determina prezența sau lipsa modificărilor obstructive, faza procesului patologic pulmonar, complicațiile posibile ale BPCO și deosebit de importantă pentru a exclude alte maladii cu o manifestare clinică similară (cancerul bronhial, bronșectazii, mucoviscidoza și altele). Pe larg a fost aplicată radiografia toracelui, iar tomografia convențională numai în cazul când a fost necesar de a preciza unele detalii, depistate în cadrul radiografiei. Este important de menționat, că BPCO la pacienții examinați s-a manifestat prin semne radiologice concrete în dependență de durata bolii, progresarea modificărilor obstructive.

Astfel în cadrul BPCO cu predominarea bronșitei examenul radiologic ne-a permis de a primi o informație diagnostică despre starea arborelui bronhial: îngroșări și indurații a pereților bronhiali, condensări peribronhovasculare, deformații mici bronhiale, pneumofibroza reticulară generalizată. Câmpurile pulmonare prezentau o claritate excesivă, aproape în toate cazurile, desenul pulmonar cu deformații mici poligonale din contul opacitațiilor liniare multiple, ce formau o rețea reticulară specifică și îngroșări septale perilobulare. Aceste modificări radiologice au avut un caracter generalizat, însă mai pronunțat manifestate în segmentele pulmonare medii și inferioare bilaterale.

La pacienții cu BPCO cu predominarea emfizemului pulmonar imaginea radiologică s-a manifestat prin hipertransparența pulmonară cu o diminuare esențială a desenului pulmonar bronhovascular cu o hiperclaritate și zone lipsite de parenchim pulmonar de dimensiuni variabile și zone cu caracter de emfizem bulos preponderent retrosternal și premediastinal, retrocardiac și prevertebral cu localizare topografică joasă, aplatisare a diafragmului.

Cordul în imaginea radiologică cu o localizare topografică preponderent verticală cu dimensiunile sale obișnuite, a fost stabilită o configurație preponderent mitrală cu dimensiuni transversale mărite și semne proeminente a arcului trunchiului arterei pulmonare și atriului drept.

**Discuții.** Au fost identificate corelații între tulburările funcționale și severitatea modificărilor morfologice pulmonare, depistate radiologic.

În stadiile ușoare ale BPCO s-a detectat o creștere a volumului rezidual până la 140% și o creștere din acest cont a capacității pulmonare totale peste 120% în prezența permeabilității bronșice normale, în BPCO sever și foarte sever s-a observat obstrucție persistentă generalizată (la nivelul bronhiilor de calibru mare și mic), cu o reducere a tuturor indicatorilor dinamici, cu o creștere marcată a RV la  $347,4 \pm 41,5\%$  și a TLC la  $159,5 \pm 15,2\%$ , o creștere semnificativă a rezistenței bronșice de peste  $347,4 \pm 41,5\%$ .

Progresia constantă a tulburărilor este provocată de distrugerea structurilor elastice pulmonare, semn diagnostic precoce a căreia este hiperinflația pulmonară. Hiperinflația în BPCO este ireversibilă și ca o caracteristică funcțională și radiologică reflectă evoluția emfizemului, ceea ce duce la micșorarea reculului elastic pulmonar.

O dată cu scăderea reculului elastic pulmonar are loc majorarea gradului de relaxare a pulmonilor ( $V_r$ ), care este motivul pentru care FRC a crescut, semn de hiperinflație pulmonară statică. Însă, hiperinflația statică are un rol minor în tulburarea mecanicii respiratorii la pacienții cu BPCO, un rol mai important îl are hiperinflația dinamică.

Hiperinflația dinamică – tulburare în care FRC depășește  $V_r$  ca rezultat al unui timp insuficient de expir pentru decompresia pulmonilor până la nivelul  $V_r$  înaintea începutului inspirului următor. Această condiție apare la pacienții cu limitarea severă a debitului expirator în condiții de scurtare relativă a timpului de expirație [4].

Alterarea suportului elastic alveolar contribuie la compresia dinamică a căilor aeriene de calibru mic în timpul expirului și încetinirea evacuării aerului din alveole. Pierderea reculului elastic pulmonar contribuie la scăderea presiunii fluxului expirator, care se micșorează pe măsura creșterii rezistenței bronșice din cauza tonusului bronhomotor crescut, modificărilor inflamatorii ale peretelui bronșic și prezenței de secreții în lumenul căilor respiratorii.

În BPCO se dezvoltă un cerc vicios: limitarea fluxului de aer expirator > încarcerarea aerului > hiperinflație pulmonară.

Hiperinflația pulmonară este reflectată prin creșterea volumelor pulmonare: FRC, RV, TLC și micșorarea capacității inspiratorii.

Hiperinflația pulmonară poate fi obiectivizată radiologic punând în evidență valoarea maximală a razei diafragmului în expir-aplatizarea cupolelor diafragmului și coborîrea domului diafragmală la radiografia

toracică de față. Aplatizarea cupolelor diafragmului este indicatorul radiologic cel mai veridic, constă în măsurarea distanței de la punctul cel mai înalt al cupolei diafragmatice pînă la linia ce unește unghiul costo-frenic (în incidență posteroanterioară) și nu trebuie să depășească 1,5 cm, iar unghiul costo-frenic este mai mare de 90°. La baza acestui simptom este tracțiunea directă în interiorul diafragmei aplatizate în sectoarele bazale ale cutiei toracice. Acest lucru se datorează faptului că hiperinflația pulmonară modifică geometria diafragmului, rezultând într-o zonă de apoziție, adică zona în care diafragmul aderă la suprafața internă a toracelui se micșorează. Extinderea părților inferioare ale cutiei toracice este strâns legată de mărimea zonei de apoziție. În mod normal, zona de apoziție scade cu creșterea volumelor pulmonare de RV la TLC. Odată cu dispariția zonei de apoziție, sectoarele inferioare ale cutiei toracice în timpul inspirației efectuează mișcări nu spre exterior ci spre interior [2,7].

Potrivit unui studiu efectuat de T.M. Nicklaus et al., aplatizarea diafragmei a fost detectată în 94% dintre pacienții cu emfizem sever, la 76% dintre pacienții cu emfizem moderat, la 21% dintre pacienții cu emfizem ușor, și la 4% dintre pacienții fără emfizem.

Un alt semn radiologic important este lărgirea spațiului reosternal estimat că distanța dintre stern din punctul situat cu 3 cm mai jos de joncțiunea manubriului sternal pînă la partea anterioară a aortei ascendente. Lățimea normală a spațiului retrosternal nu depășește 2,5 cm.

Creșterea dimensiunii câmpurilor pulmonare se stabilește atunci cînd crește distanța de la punctul situat cel mai superior al domului diafragmal pînă la tuberozitatea coastei I peste 30 cm. Coborîrea diafragmului este definită ca localizare a domului diafragmal drept la nivelul sau mai jos de coasta a VII-a, însă acest semn radiologic are sensibilitatea cea mai redusă în depistarea hiperinflației comparativ cu modificarea conturului diafragmului.

Utilizînd metodele radiologice este posibilă evaluarea cantitativă a volumelor pulmonare, calculînd volumele cardiace, a țesuturilor pulmonare, a sîngelui etc.

Conform mai multor studii, corelarea dintre TLC estimat radiologic și body-pletismografic este destul de puternică și constituie 0,90-0,93.

Diagnosticul precoce este avantajul metodei body-pletismografice, a măsurării capacității de difuziune a gazelor precum și a tomografiei computerizate. Fiind metode mai sensibile, ele pot detecta emfizemul deja în stadiile precoce ale bolii.

Creșterea volumului rezidual (RV) peste 120%, cu reducerea concomitentă a FEV1 <80% și micșo-

rarea capacității de difuziune a gazelor (sub 80% din valoarea prezisă) reprezintă criterii funcționale de emfizem pulmonar, criterii acceptate de Societatea Americană Toracică.

### Concluzii

Metoda cea mai sigură de confirmare a emfizemului pulmonar și a gravității acestuia este evaluarea radiologică și funcțională (majorarea RV și TLC). Cu progresarea modificărilor morfologice (distrugerii structurilor elastice din țesutul pulmonar) progresează gradul de severitate a tulburărilor funcționale. Emfizemul pulmonar – este un proces de remodelare continuă a țesutului bronhopulmonar cu implicarea simultană a tuturor structurilor pulmonare.

### Bibliografie selectivă

1. Аверьянов А.В. *Эмфизема легких: современный взгляд*. Consilium medicum. 2006; 8 (10): 44-49.
2. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Л., Поливанова А.Э., Николаев Г.В., Перепечин В.И., Поливанов Г.Э., Двораковская И.В. *Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ*. Пульмонология. 2008; 3: 48-54.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO Workshop Report 2005. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com) Date last accessed: November 2, 2007.
4. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. *Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease*. Am. J. Respir Crit Care Med 2001; 164: 770-777.
5. Казолла М., Мак-Ни В., Мартинес Ф. Дж., Рабе К.Ф., Франчиози Л.Дж. и др. *От имени рабочей группы Американского торакального общества/Европейского респираторного общества по показателям, оцениваемым при ХОБЛ. Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров*. Пульмонология. 2010; 1:13-65.
6. Стручков П. В., Воробьева З. В., Борисова О.Е. *Методы функциональной диагностики в оценке респираторной функции легких: уточнение диагноза при нормальных показателях спирометрии*. Пульмонология. 2010 (4): 96-98.
7. Филатова А.С., Гринберг Л.М. *Эмфизема и воздушные кисты легких*. Пульмонология. 2008; 5: 80-86.

### Rezumat

Au fost investigați 81 de pacienți cu BPCO cu stadiile I-IV (69 bărbați și 12 femei) cu vârsta cuprinsă între 34 și 62 de ani. În rezultatul evaluării radiologice și funcționale s-a stabilit, că un semn precoce de emfizem pulmonar este hiperinflația pulmonară, depistată prin metoda pletismografică. În cadrul emfizemului pulmonar, o dată cu progresarea modificărilor morfologice (distrugerii structurilor elastice ale țesutului pulmonar) puse în evidență prin

metoda radiologică progresează și gradul de severitate a tulburărilor funcționale.

#### Summary

#### Radiological and functional evaluation of the pulmonary emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease

We have investigated 81 patients with COPD stages I-IV (69 men and 12 women) aged between 34 and 62 years. The radiological and functional evaluation has established that an early sign of emphysema is lung hyperinflation, detected by whole body-plethysmography method. In pulmonary emphysema, along with the morphological changes progression (destruction of pulmonary elastic structures) identified on chest X ray, progresses as well the severity of functional disorders.

### FUNCȚIA VENTILAȚIEI PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ EVOLUȚIE UȘOARĂ

*Valentina Scaletchi, S. Pisarenco, Diana Condratchi*

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

**Scopul.** A fost evaluarea funcției ventilației pulmonare la pacienții cu BPCO evoluție ușoară.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 19 pacienți cu BPCO evoluție ușoară cu vârsta cuprinsă între 33 și 52 de ani care au fost supuși cercetărilor diagnostice, funcționale ale aparatului respirator (spirometrie, body-pletismografie).

**Rezultate.** La efectuarea spirometriei nu s-au observat modificări volumetrice, la fel și a valorilor fluxului de aer:  $CVP=106,5\pm 18,4\%$ ,  $VEMS=108,13\pm 18,2\%$ ,  $IT=85,08\pm 15,1\%$ ,  $V_{25-75}=107,23\pm 29,4\%$ ,  $V_{25}=93,66\pm 14,2\%$ ,  $V_{50}=112,2\pm 18,6\%$ ,  $V_{75}=108,83\pm 22,3\%$ . IC a fost crescută moderat ( $146,41\pm 33,5\%$ ), în timp ce ERV a fost moderat scăzută ( $53,87\pm 17,3\%$ ). O particularitate a modificărilor respiratorii obstructive la pacienții cu stadiul I BPCO este modificarea structurii TLC, pe contul creșterii moderate (până la  $159,43\pm 29,1\%$ ) a RV și scăderii ușoare a volumului expirator forțat (până la  $92,03\pm 8,2\%$ ). În cazul când s-au obținut valori normale ale spirometriei ( $VEF_1$ ,  $CVF$ ,  $IT$ ), a fost aplicat testul cu salbutamol. Valoarea medie  $VEMS$  după administrarea  $\beta_2$ -adrenomimeticului a constituit  $111,42\%\pm 21,5\%$  din prezis, creșterea ( $\Delta$ )  $VEMS$  a constituit  $3,29\pm 2,95\%$ ,  $ROB$  conform variației  $VEMS - 3,08\pm 0,91\%$ , fapt care confirmă lipsa reversibilității obstrucției bronhiale veridice.

**Concluzii.** Pentru diagnosticul precoce a dereglărilor ventilatorii în BPCO o importanță practică majoră au determinarea simultană a volumelor pulmonare statice și dinamice.

Prezența hiperinflației pulmonare moderat exprimate, la pacienții cu BPCO evoluție ușoară, ca manifestare precoce a emfizemului pulmonar, determină necesitatea de reincludere în clasificarea BPCO a grupului de risc (grupul 0) pentru dezvoltarea maladiei propriu-zise.

Pacienții cu BPCO evoluție ușoară necesită evidență la ftiziopneumolog pentru depistarea precoce a insuficienței respiratorii latente, evaluarea obiectivă a severității bolii, optimizarea măsurilor diagnostice și curative.

### THE FUNCTION OF THE PULMONARY VENTILATION IN PATIENTS WITH MILD SEVERITY OF COPD

*Valentina Scaletchi, S. Pisarenco, Diana Condratchi*

Institute of Phthiisopneumology “Chiril Draganiuc”, Chisinau

**Purpose.** Assessment of ventilatory lung function in patients with mild severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and research methods.** Research has been carried out on 19 patients with mild COPD aged from 33 till 52 who have gone through complex functional-diagnostic study of the respiratory system (spirometry, body plethysmography).

**Results and discussion.** When performing spirometry, no volumetric changes or airflow value changes were observed:  $VC=106,5\pm 18,4\%$ ,  $FEV_1=108,13\pm 18,2\%$ ,  $TI=85,08\pm 15,1\%$ ,  $V_{25-75}=107,23\pm 29,4\%$ ,  $V_{25}=93,66\pm 14,2\%$ ,  $V_{50}=112,2\pm 18,6\%$ ,  $V_{75}=108,83\pm 22,3\%$ , IC was moderately increased ( $146,41\pm 33,5\%$ ), while ERV was moderately reduced  $53,87\pm 17,3\%$ . A particularity of the obstructive respiratory changes in patients with mild COPD is the modification of TLC structure, on behalf of moderate growth (up to  $159.43\pm 29.1\%$ ) of the RLV and slight decrease of forced expiratory volume (up to  $92.03\pm 8.2\%$ ). In the case of normal spirometer values ( $FEV_1$ ,  $VC$ ,  $TI$ ), the test with salbutamol was applied. The average value of  $FEV_1$  after administration of  $\beta_2$ -adrenomimetics was  $111.42\%\pm 21.5\%$  of the adequate/predicted value,  $FEV_1$  growth ( $\Delta$ ) constituted  $3.29\pm 2.95\%$ , according to changes in  $FEV_1=3.08\pm 0.91\%$ , which confirms the absence of reversibility of bronchial accurate obstruction.

**Conclusions.** For early diagnosis of ventilatory disorders COPD, simultaneous determination of static and dynamic lung volumes is of major practical importance.

The presence of moderately expressed pulmonary hyperinflation in patients with slight development of COPD, as an early manifestation of emphysema, determines the need for reinclusion of COPD in classification of the risk group (group 0) for the development of the disease itself.

Mild severity COPD patients need recording by the pulmonary doctor for early detection of latent respiratory insufficiency, objective evaluation of disease severity, diagnostic and curative measures optimization.

## GRANULOMATOZA WEGENER – EVOLUȚIE RAPIDĂ DE LA NODULI PULMONARI LA CAVITĂȚI

V. Botnaru<sup>1</sup>, S. Popa<sup>2</sup>, I. Balica<sup>2</sup>,  
Oxana Munteanu<sup>3</sup>, I. Haidarlî<sup>1</sup>,  
Nadejda Ganea<sup>2</sup>, S. Rusu<sup>2</sup>,  
Eusebiu Sencu<sup>2</sup>, Loreta Zlepca<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”,

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Republican

<sup>3</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Vasculitele pulmonare sunt manifestări ale unei afecțiuni sistemice asociate cu inflamația și distrucția peretelui vascular (implicate vase de diferit calibr). Determinări pulmonare frecvente sunt raportate în granulomatoza Wegener, poliangita microscopică și sindromul Churg-Strauss.

Granulomatoza Wegener (GW) este o boală rară ce începe cu inflamație granulomatoasă localizată la nivelul mucoasei tractului respirator superior sau inferior și evoluează spre vasculita granulomatoasă necrozantă generalizată cu implicarea vaselor mici și medii (capilare, venule sau arteriole) și glomerulonefrită. Se definește histologic prin granuloame intra- sau extravasculare, realizând multiple infiltrate pulmonare, bilaterale, endobronșice, endotraheale și ale căilor aeriene superioare. Orice organ poate fi afectat de granuloame și/sau vasculită, însă clasic GW cu-

prinde tractul respirator superior, plămânii și rinichii. Vasculita este necrotică, afectând vasele mici, determinând ocluzia sau perforația acestora precum și distrucția tisulară prin perfuzie deficitară [1,2].

### Prezentarea cazului

Pacient de 30 de ani, din mediul rural, fumător 20 pachet/an se prezintă pentru dispnee la efort fizic minim, tuse cu expectorații hemoptoice, disfonie, periodic epistaxis, astenie marcată, febră, mialgii, artralгии, inapetență, pierdere ponderală, cefalee, ulceratii necrotice hemoragice la nivelul gambelor (Fig. 1). Antecedentele personale și cele heredocolaterale sunt nesemnificative.

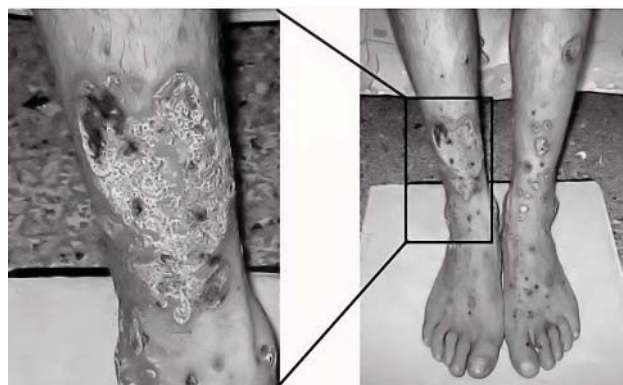
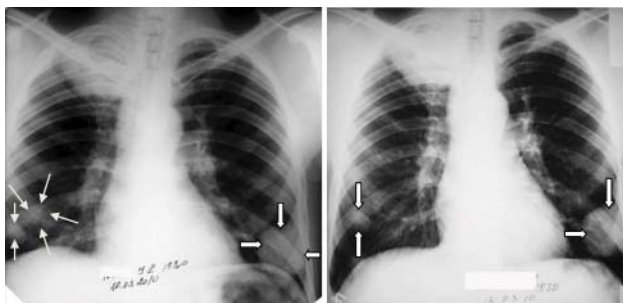


Figura 1. Ulcerații necrotice hemoragice la nivelul gambelor



A

B

Figura 2. Radiografia cutiei toracice efectuată la momentul internării în staționar (IFP) la a 10-a zi de la debut prezintă o opacitate omogenă, contur clar formă triunghiulară în lobul superior pe dreapta și multiple opacități nodulare de diferite dimensiuni, contur net în câmpurile pulmonare inferioare bilaterale (săgeți). Sinusurile costodiafragmale sunt libere, diafragma are contur net. Tabloul imagistic rămâne nemodificat la repetarea radiografiei peste 2 zile (B)

### Istoric

Debutul bolii acut la 1 martie 2010 (după un efort fizic în condiții de umiditate sporită și temperatură joasă, săpând o fântână cu adâncimea de 10 m) cu febră 39°C, frisoane, junghi toracic bilateral, tuse uscată, dispnee de efort, transpirații, astenie marcată.

Solicită medicul la 10 zile de la debut din cauza agravării simptomelor și apariției hemoptiziei, fiind transportat de asistența medicală de urgență la secția Consultativă a Institutului de Ftiziopneumologie (IFP) „Chiril Draganiuc”.

La radiografia toracelui (Fig. 2) se determină sindromul de condensare pulmonară în lobul superior pe dreapta și multiple opacități sferice în câmpurile pulmonare inferioare bilateral, care au fost subestimate și interpretate nu în cadrul sindromului de diseminare pulmonară, dar în cadrul sindromului de condensare pulmonară. Starea gravă a pacientului și leziunile radiografice au determinat internarea pacientului cu diagnosticul inițial de pneumonie bilaterală cu evoluție severă, pentru care se administrează tratament antibacterian combinat (cefalosporine de generația III+floroquinolone+metronidazol) pe parcursul a 14 zile.

Subiectiv pacientul relatează o ușoară ameliorare cu reducerea sindromului de intoxicație, dar persista subfebrilitatea, hemoptizia, erupțiile cutanate. Radiografia toracelui repetată după 2 săptămâni de tratament a constatat progresarea procesului patologic pulmonar (Fig. 3). Pacientul transferat la Institutul Oncologic (IO) cu suspiciune la neoplasm pulmonar cu multiple metastaze.

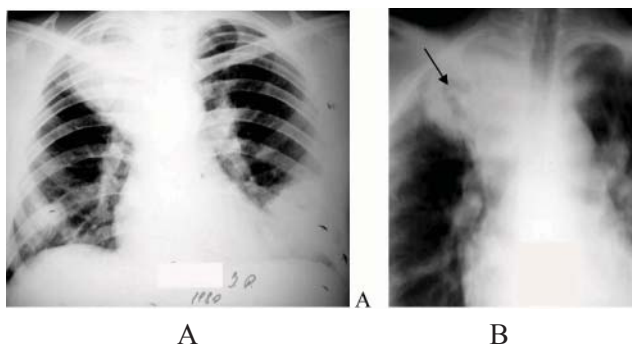


Figura 3. Radiografia cutiei toracice (A) și tomografia plană (B), efectuate la 24 zile de la debutul bolii, determină persistența opacității în lobul superior pe dreapta, în interiorul căreia se apreciază o zonă de hipetransparență (săgeată) datorată distrucției țesutului pulmonar. Opacitățile nodulare din câmpurile pulmonare inferioare bilateral confluează și se extind în dimensiuni

În IO este spitalizat pentru 1 lună, după care se decide efectuarea biopsiei pulmonare deschise. Morfologic în fragmentele de țesut pulmonar examinate s-au apreciat arii de inflamație granulomatoasă și fibroză cu infiltrație limfoplasmocitară, focare de distrucție cu cariorexis, unice celule gigante și vasculita necrotizantă a arterelor mici - tablou histologic caracteristic granulomatozei Wegener. La examenul histologic al țesutului cutanat de pe gamba dreaptă

s-au evidențiat microabcese intraepidermale și vasculită infiltrativ-productivă.

Pacientul este reinternat în IFP (aspectul imagistic radiografic și HRCT la momentul transferului sunt prezentate în figura 4), apoi în secția reumatologie a Spitalului Clinic Republican (SCR) cu diagnosticul de granulomatoză Wegener în stare extrem de gravă determinată de insuficiența respiratorie progresivă și episoade repetate de hemoragie pulmonară.

La momentul internării repetate în IFP „Chiril Draganiuc” (a 60-a zi de boală).

#### Examen fizic

Subponderal, tegumente palide, acrocianoză, chemozis, edem al membrelor inferioare, ulcerații trofice pe gambe. *Pulmonar*: murmur vezicular atenuat, raluri crepitante discrete la baze, raluri buloase mici pe toată aria pulmonară, suflu amforic superior pe dreapta. *Cardiovascular*: zgomotele cordului ritmice, tahicardie, suflu sistolic la apex, TA 105/65 mm Hg. *Sistemul gastrointestinal și uroexcretor* fără particularități, diureza adecvată.

#### Examen paraclinic

*Hemograma* atesta anemie, leucocitoză (Hb-101g/l; Er-3,6x10<sup>12</sup>/l, Le-11,8x10<sup>9</sup>/l). *Sindromul inflamator* remarcat prin VSH 60 mm/h și PCR 96 μg/ml. *Analiza generală a urinei* (densitate normală, albumina absentă, glucoza absentă; unice hematii, unice leucocite) și *funcția renală* în limitele normalului (ureea 4,8 mmol/l; creatinina 48 mmol/l; filtrația glomerulară 148 ml/min). Urocultura, hemocultura – negative. c-ANCA majorați - 22 norme (PR3-ANCA - 110 UI/ml), p-ANCA în limite normale (1,6 UI/ml); *Examenul sputei*: pentru BAAR – negativ; *sputograma* – leucocite multiple, eozinofile absente, floră asociată; *sputocultura* – *Candida albicans* 10<sup>4</sup>. *Bronhoscopia*: Endobronșită catarală. *Examen ORL*: disfonie, pe mucoasa nazofaringelui depuneri fibrinoase, după înlăturarea lor mucoasa este roz pală, coarde vocale îngroșate, la fonare se închid incomplet.

În IFP „Chiril Draganiuc” a fost efectuată puls-terapia cu metilprednisolon 1000 mg, 3 zile consecutiv și ciclofosfamid 1000 mg. Pacientul a fost spitalizat pe parcursul unei luni (tratament cu 80 mg prednisolon, antibacteriene, hemostatice), ulterior a fost transferat pentru tratament ambulatoriu cu corticosteroizi (prednisolon 80 mg/zi) și ciclofosfamid 1000 mg i.v. lunar.

După 3 luni de la externare se internează în secția chirurgie toracică a SCR cu agravarea simptomatologiei și prezența dispneei de repaus, tusei cu expectorație mucopurulentă și hemoptizie. Biologic se atestă prezența sindromului inflamator și accentuarea anemiei. Radiografic se apreciază resorbția incompletă a infiltratelor din lobul superior drept și lobul inferior

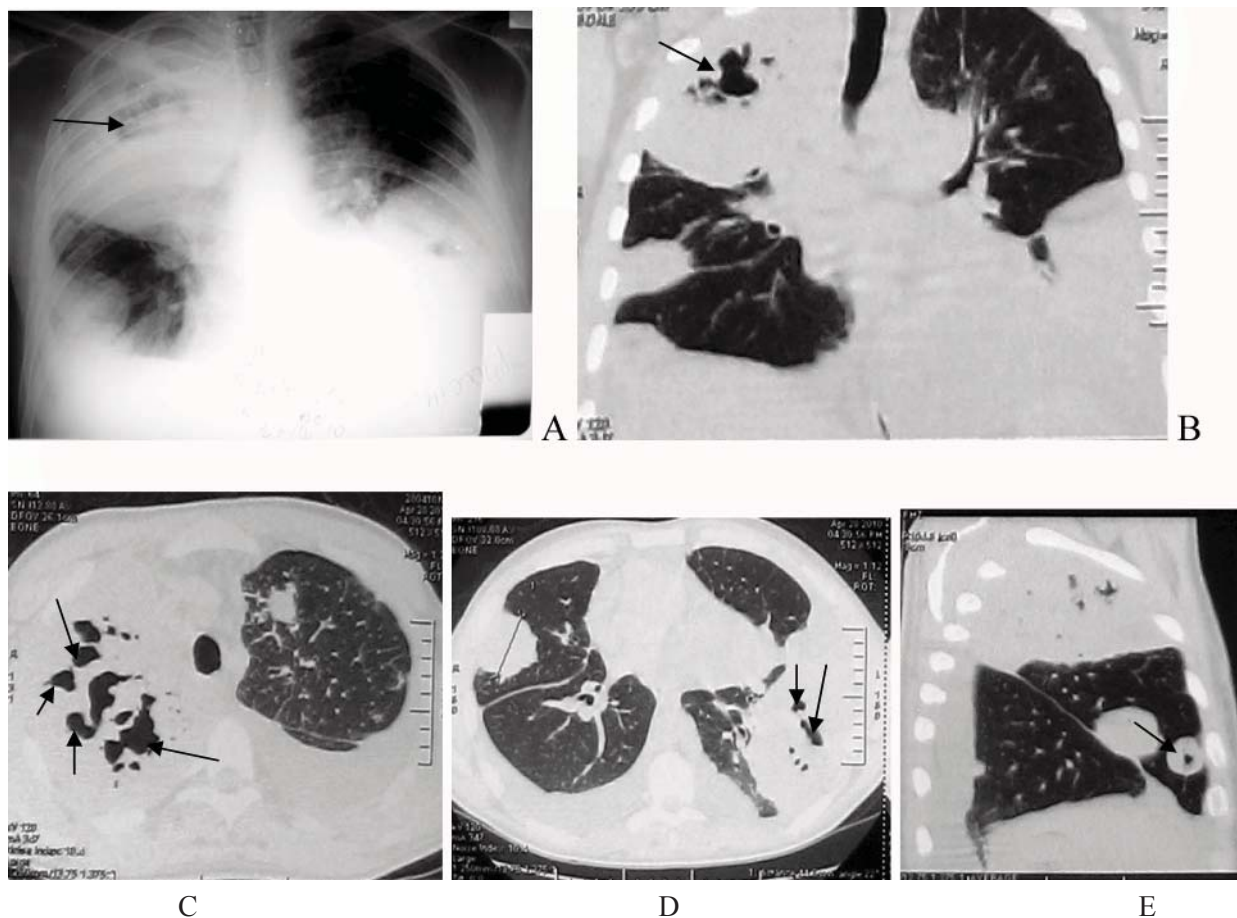


Figura 4. Radiografia și HRCT pulmonară efectuată la 2 luni de la debutul bolii au pus în evidență focare infiltrative masive cu distrucții multiple (săgeți), ce afectează total lobul superior pe dreapta și lobul inferior pe stânga, focare nodulare multiple de dimensiuni 15-35 mm cu semne de distrucție. Revărsat pleural bilateral

stâng, și prezența de multiple opacități inelare datorate excavării nodulilor pulmonari preexistenți (Fig. 5). În pofida tratamentului patogenetic și simptomatic evoluția bolii a fost nefavorabilă cu agravare conti-

nă, cauzată de procesul distructiv pulmonar și hemoragie pulmonară necontrolabilă.

Pacientul a decedat peste 10 luni de la debutul bolii (rezultatele examenului patomorfologic al mucoa-

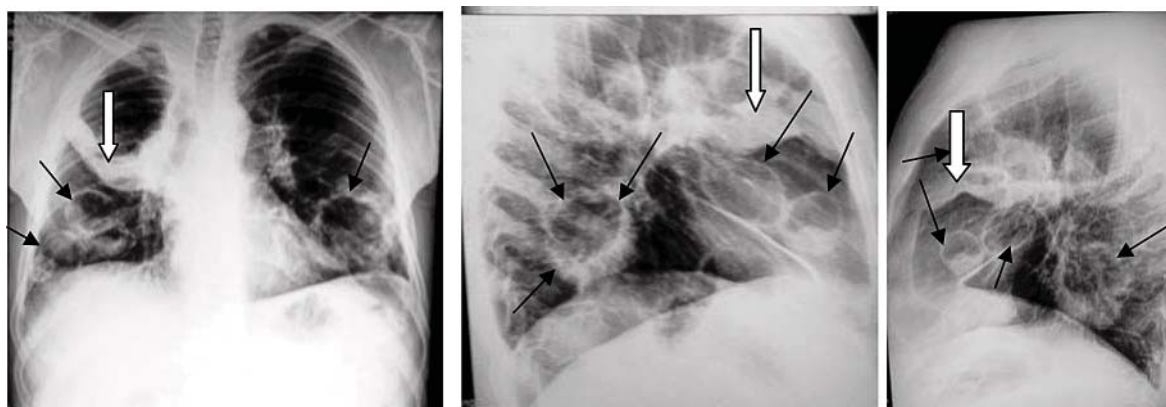


Figura 5. Radiografia cutiei toracice în incidență posteroanterioară, laterală dreaptă și stângă efectuată la 6 luni de la debutul bolii determină arii de condensare pulmonară în câmpul pulmonar superior pe dreapta (săgeți albe) și multiple opacități inelare răspândite difuz în ambii plămâni, datorate cavităților restante (săgeți negre), îngroșarea pleurei interlobare bilateral



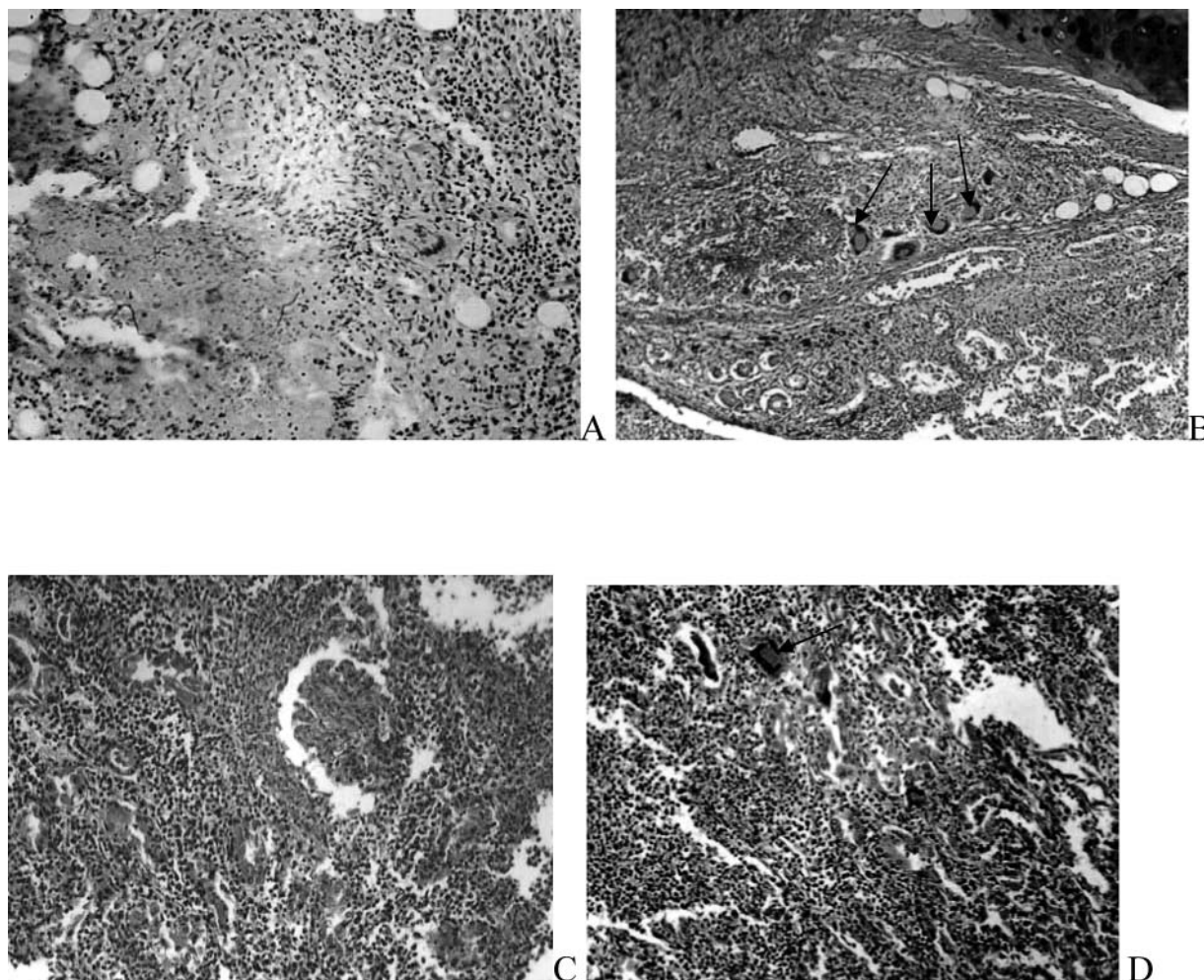


Figura 6. *A - Mucoasa nazală: necroză de colicvație și proliferarea țesutului de granulație, formarea celulelor gigante; B - Plămân: proliferarea țesutului de granulație cu formarea numeroaselor celule cu gigante (săgeți) în țesutul peribronșic; C - Rinichi: inflamație productivă preponderent extracapilară și infiltrație limfo-plasmocitară difuză; D - Rinichi: proliferarea țesutului de granulație (histiocite, fibroblaști, celule gigante) și substituția tuburilor uriniferi*

sei nazale, țesutului pulmonar și renal sunt prezentate în figura 6).

**Discuții.** Granulomatoza Wegener este inclusă în grupul vasculitelor ANCA-asociate și adeseori necesită a fi diferențiată de poliangiita microscopică, mai ales în cazurile de afectare combinată renală și pulmonară. Plămânii sunt frecvent implicați, iar uneori reprezintă unicul organ afectat. Cauza bolii rămâne a fi necunoscută, fiind incriminat rolul unor factori ocupaționali, inclusiv inhalarea amestecurilor cu siliciu, metalelor grele, prafului de grâne [3, 4, 5]. Implicarea căilor aeriene superioare și a plămânilor sugerează un răspuns anormal al sistemului imun, respectiv o hipersensibilitate la un antigen exogen sau chiar endogen, care pătrunde în plămân sau căile aeriene. Tot mai mult este discutat rolul infecției în declanșarea GW. Portajul nazal cronic de *Staphylococcus aureus* este asociat cu o rată mare de recidive a granulomatozei Wegener [6].

Forma limitată a GW a fost recunoscută la mijlocul anilor '60 ai secolului XX. Definițiile pentru forma limitată a GW variază mult în literatura medicală. De exemplu formă limitată este denumită ca și „faza inițială” [7], „non-renală” [8], „indolentă” [9], „precoce-sistemică” [10], „localizată” [7], „locoregională” [11]. Similar și boala severă este cunoscută sub diverse denumiri „generalizată” [7], „clasică” [8] sau „clasic-generalizată” [12]. Conform consensului actual acceptat de experții în vasculite, forma limitată, în contrast cu forma severă, include manifestările GW ce nu prezintă pericol nici pentru viață, nici pentru funcția unui organ vital [5, 7, 10, 13, 14].

Actualmente distincțiile între forma limitată și severă sunt importante, deoarece au implicare practică în stratificarea tratamentului GW funcție de activitatea bolii (pacienții cu formă severă necesită administrarea puls-terapiei cu corticosteroizi). Boala este considerată severă atunci, când este cu risc vital sau

este afectat un organ vital cu pierdere ireversibilă a funcției. Pacienții ce prezintă oricare din următoarele manifestări vor fi apreciați ca și având evoluție severă: hemoragie alveolară, glomerulonefrită, implicare oculară, implicare nervoasă manifestată prin surditate neurosenzorială. Forma limitată include toți pacienții fără evoluție severă. Tratamentul precoce duce la o recuperare integrală, iar fără tratament boala este fatală, mai ales datorită insuficienței renale [5, 12].

Cazul prezentat ilustrează dificultățile de stabilire a diagnosticului în mai multe instituții medicale, fapt explicat prin cunoașterea insuficientă a manifestărilor clinice și metodelor de diagnostic ale vasculitelor sistemice, inclusiv a celor cu implicare izolat pulmonară sau combinată reno-pulmonară. Nodulii pulmonari multipli necesită a fi diferențiați de alte boli granulomatoase (cum sunt tuberculoza, infecțiile fungice și sarcoidoza), precum și de metastaze, abcese, emboli multipli. Diagnosticul diferențial al nodulilor excavați include abcesele pulmonare, embolii septici, granulomatoza Wegener, metastazele și sarcoidoza. HRCT este metoda de elecție pentru aprecierea nodulilor excavați, dar a fost efectuată la o etapă tardivă (2 luni) în cazul prezentat, ceea ce la fel a contribuit la un management incorect și la inițiere tardivă a tratamentului patogenetic.

Lipsa implicării renale inițiale ar fi în favoarea unui prognostic favorabil la acest pacient (pacienții cu implicare renală au un răspuns terapeutic mai slab), dar procesul pulmonar răspândit (implicat organ vital) cu excavarea rapidă a nodulilor pulmonari și a infiltrațiilor pulmonare, include acest pacient în varianta severă a GW, care alături de inițierea tardivă a tratamentului patogenetic au determinat evoluția nefavorabilă a bolii.

#### Bibliografie selectivă

1. Botnaru V. *Granulomatoza Wegener*. In: Pneumologie. 2009, 650-654.
2. Jennette J., Falk R., Andrassy K., et al. *Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference*. In: Arthritis Rheum. 1994, vol. 37, 187-192.
3. Albert D., Clarkin C., Komoroski J., et al. *Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis*. In: Arthritis Rheum. 2004, vol. 51, 656-664.
4. Lane S., Watts R., Bentham G., et al. *Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study*. In: Arthritis Rheum. 2003, vol. 48, 814-823.
5. Specks U. *Pulmonary vasculitis: update on the management of ANCA-associated vasculitis*. In: Eur Respir Mon. 2009, 251-264.
6. Capizzi S., Specks U. *Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis*. In: Semin Respir Infect. 2003, vol. 18, 17-22.
7. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U., et al. *An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients*. In: Arthritis Rheum. 2000, vol. 43, 1021-1032.
8. Luqmani R., Bacon P., et al. *Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis*. In: QJMed. 1994, vol. 87, 161-167.
9. MacFarlane D., Bourne J., et al. *Indolent Wegener's granulomatosis*. In: Ann Rheum Dis. 1983, vol. 42, 398-407.
10. Jayne D. *Update on the European Vasculitis Study Group trials*. In: Curr Opin Rheumatol. 2001, vol. 13, 48-55.
11. Stegeman C., Boomsma M., et al. *Trimethoprim-sulfamethoxazole monotherapy for active loco-regional or limited Wegener's granulomatosis*. In: Arthritis Rheum. 2001, vol. 44, Suppl 9:S55.
12. The WGET Research Group. *Limited versus severe Wegener's granulomatosis*. In: Arthritis Rheum 2003, vol. 48, 2299-2309.
13. The WGET Research Group. *Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET)*. In: Control Clin Trials. 2002, vol. 23, 450-468.
14. Rasmussen N. *Consensus therapeutic regimens for ANCA-associated systemic vasculitis: the European Community Systemic Vasculitis Study Group*. In: Lancet. 1997, vol. 349, 1029-1030.

#### Rezumat

Granulomatoza Wegener este o boală sistemică de etiologie necunoscută caracterizată de vasculita granulomatoasă necrotizantă. Comparativ cu alte vasculite, în granulomatoza Wegener plămânul este unul dintre organele cel mai des afectate, asociindu-se cu leziuni severe ale căilor aeriene și evoluție cronică recidivantă. Distribuția și tipul leziunilor imagistice pulmonare sunt insuficient prezentate la radiografia cutiei toracice, computer tomografia fiind o metodă mult mai sensibilă. Prezentăm cazul unui pacient cu granulomatoză Wegener cu evoluție rapidă a leziunilor pulmonare de la noduli pulmonari la cavități.

#### Summary

#### Wegener granulomatosis – rapidly progressive changes of pulmonary nodules to cavities

Wegener granulomatosis is a multisystem disease of unknown cause characterized by a necrotizing granulomatous vasculitis. In comparison to other vasculitides, the lung is the most common organ involved in Wegener granulomatosis presenting with a very aggressive airways pathology and chronic relapsing course. Chest radiographs fail to describe the pattern and distribution of thoracic pathology sufficiently, and CT has shown to be more sensitive for detecting lung involvement. We present a case with Wegener granulomatosis who showed lung lesions progressing from nodules to cavities.

## PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE ALE PNEUMONIEI LA PERSOANELE IMUNOCOMPROMISE (CAZ CLINIC)

V. Botnaru, Doina Rusu, Loreta Zlepca,  
I. Haidarlî, V. Bologa,  
Oxana Munteanu

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Pneumonia este o complicație frecventă la bolnavii cu imunodeficit sever, survenind la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV-infecțiați [1, 8].

La imunocompromiși oricare din bacteriile patogene sunt capabile să producă infecții pulmonare. Germenii Gram negativi (în special *Pseudomonas aeruginosa*) creează dificultăți mult mai mari față de germenii Gram pozitivi (chiar și *Staphylococcus aureus*). Totuși, la acești pacienți infecțiile respiratorii sunt cauzate, în special, de germenii “oportuniști” (condiționat patogeni), microorganisme slab virulente, incapabile să învingă mecanismele protectoare normale. Prin urmare, în etiologia infecțiilor pulmonare la imunocompromiși pot fi implicate bacteriile, fungii, virusurile și paraziții.

Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special prezența sau lipsa neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și imunocompromișii HIV-neinfecțiați [1, 8, 9].

La bolnavii HIV-infecțiați infecțiile pulmonare se considerau manifestări de bază și cauză frecventă de mortalitate în SIDA. Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA poate fi diferită în funcție de numărul limfocitelor T (CD4+): când depășește 200/μl agenți cauzali mai frecvenți sunt *S.pneumoniae*, *Staph.aureus*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*. În cazurile cu numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/ μl, la patogenii sus-numiți se asociază și alte bacterii (*S.viridans*, enterococi, tulpini intraspitalicești de GMR), *Pneumocystis jiroveci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus*, micobacteriile, virusurile (mai importanți sunt virusurile din familia *Herpesviridae* -*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, *Cytomegalovirus hominis* (CMVh), *Epstein-Barr virus*, *human herpesvirus 6*). În peste 20% cazuri pneumoniile sunt provocate de infecții mixte [1, 3, 7].

Anterior implementării măsurilor profilactice, pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* era cea mai

frecventă complicație infecțioasă și cauză a decesului la persoanele cu SIDA și numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/μl. Actualmente, datorită utilizării tratamentului antiretroviral activ (HAART – *highly active antiretroviral therapy*) rata infecției cu pneumocist a scăzut semnificativ [3]. Totuși pneumocistul rămâne o cauză importantă de pneumonii severe la pacienții HIV-infecțiați și mai este în continuare principala boală definitoare de SIDA [2, 8].

CMVh (citomegalovirusul uman) rar determină infecții severe la persoanele cu imunitatea îndemnă (spre deosebire de noi-născuții prematuri și persoanele imunocompromise). Infecția primară la imunocompetenți decurge de regulă asimptomatic și rar determină boala: un sindrom mononucleozic cu febră, mialgii, adenopatii și hepatosplenomegalie, care clinic nu poate fi deosebit de infecția cu virusul Epstein-Barr. Totuși tonsilofaringita, limfadenopatia și splenomegalia sunt mai rare decât în infecția cu virusul Epstein-Barr.

Alte complicații rare ale infecției primare cu CMVh sunt artralgia, artritele, colita ulceroasă, pneumonita, hepatita, meningita aseptică, miocardita [5].

La imunocompromiși (infecțiați HIV), precum și la persoanele cu transplant de organe și tratament imunosupresiv, CMVh poate produce o infecție oportunistă serioasă. Până la aplicarea HAART în țările dezvoltate se raporta că circa 40% dintre HIV-infecțiați sufereau și de infecția cu CMVh [10]. După implementarea HAART incidența a scăzut (explicabilă prin faptul că mai puține persoane ating nivelul CD4+ sub 100 celule/μl, considerat factor de risc pentru dezvoltarea bolii la HIV-infecțiați și seropozitivi la CMVh) [4]. Totuși, deși se constată această diminuare a incidenței, infecția cu CMVh continuă să fie o problemă pentru persoanele HIV-infecțate și cercetările demonstrează că ea, fie direct sau indirect, accelerează progresarea către SIDA și deces [4, 6].

Tabelul 1

### Manifestările clinice ale infecției cu CMVh

Caracteristica gazdei	Manifestările clinice
Persoană sănătoasă	De regulă asimptomatic Mai rar: sindrom mononucleozic cu febră, mialgii, adenopatii, splenomegalie
Făt/copil cu infecție congenitală	Icter, hepatosplenomegalie, peteșii, microcefal, hipotonie, convulsii, letargie
Persoanele cu HIV/SIDA	Retinită, enterocolită, esofagită, gastrită, pneumonită, hepatită, vitrita posterioară

Persoanele cu transplant de organe, țesuturi, celule stem-hemotopoietice	Febră asociată de leucopenie, pneumonite, enterocolită, esofagită, gastrită, hepatită, retinită, encefalită, boala determinată de invazia țetelui (nefrite, cistite, miocardite, pancreatite)
--	---

Cea mai frecventă manifestare a infecției cu CMVh este retinita, care constituie circa 85% din toate cazurile și se caracterizează prin necroza hemoragică a retinei. Utilizarea HAART de asemenea a condus la o nouă manifestare a afectării oculare – vitrita posterioară (*immune recovery vitritis*), asociată cu inflamația segmentului posterior al corpului vitros. Alte manifestări ale infecției cu CMVh sunt enterocolita, gastrita, esofagita, hepatita, encefalita. Pneumonita este o cauză rară de afectare pulmonară la HIV-infectați [4].

#### Caz clinic

Pacienta C., 34 de ani, se internează în IFP „Chiril Draganiuc” (în SATI) cu febră 38°-39°C, dispnee pronunțată cu tahipnee 40/minut, SaO<sub>2</sub> 79%, tahicardie 130/minut, hipotensiune 110 și 90 mm Hg. Obiectiv, pulmonar au fost evidențiate raluri crepitante bilateral subscapular.

Cu 3 luni în urmă a fost operată pentru chist ovarian. Postoperator, periodic remarca subfebrilitate, pentru care a urmat la domiciliu ciprofloxacina, sumar 10 zile. Cu ameliorarea stării revine la serviciu. În următoarele 2 luni progresează tusea, dispneea, astenia.

În clinică au fost evidențiate anemia (Hb 95 g/l, hematii 3,4 x 10<sup>12</sup>/l), eozinofilia 7% (leucocitele și celelalte fracții ale formulei fiind în limitele normei), VSH sporit la 57 mm/h. Radiologic (figura 1) au fost puse în evidență opacități de tip interstițial bilateral în câmpurile medii și inferioare.

Inițial a fost suspectată gripă pandemică (A H1N1), infirmată prin testul PCR-rt. Luând în considerație profesia pacientei - brutar, episoadele de pneumonii în anul precedent internării (la care din păcate nu s-au practicat radiografiile toracice), nivelul sporit al IgE serice (142 IU/ml, cu norma sub 100 IU/ml), eozinofilia, hipocratismul digital, tulburările restrictive severe (CVP 67%, VEMS 71%, indicele Tiffneau 91%), tabloul radiologic (Figura 1), coroborate cu simptomele (dispnee severă, tuse seacă, subfebrilitate) a fost suspectată alveolita alergică cu evoluție severă și insuficiență respiratorie. A fost suspendată antibioterapia (moxifloxacină și cefepim) și inițiat tratamentul cu prednisolon 40 mg/zi.

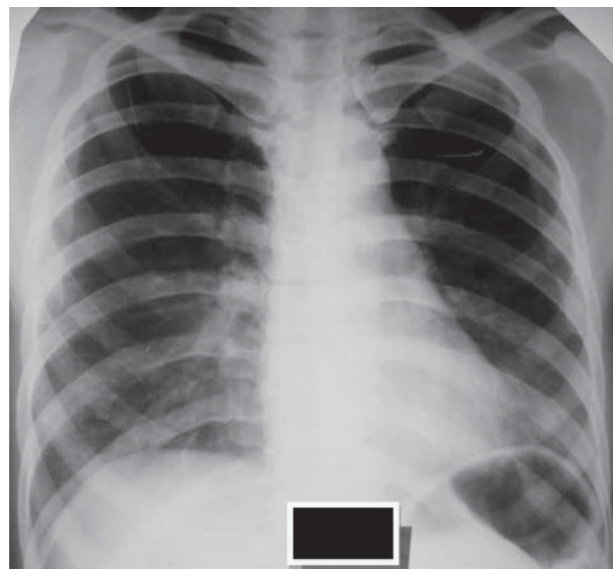


Figura 1. Radiografia toracelui la internare

În diagnosticul diferențial au fost precăutate endocardita infecțioasă (la EcoCG evidențiată doar majorarea presiunii sistolice în ventriculul drept la 30-40 mmHg în repaus; hemoculturile au fost negative), neoplasmul bronșic (rezultatele bronhoscopiei și examenului secretului bronșic nu au pus în evidență date în favoarea acestui diagnostic, iar biopsia transbronșică nu s-a reușit datorită sângerării). În sputocultură a fost evidențiat *Streptococcus β-haemolyticus*.

La CT pulmonar (Fig. 2) au fost puse în evidență sectoare întinse de sticlă mată, specialistului sugerând alveolita (alergică sau fibroza pulmonară idiopatică).

Pe fondalul corticoterapiei s-a constatat o ameliorare a dispneei și tusei, iar radiologic o diminuare a opacităților. Pacienta este externată pentru a reveni la control peste 2 săptămâni. Între timp parvine rezultatul la infecția HIV/SIDA suspect.

Pacienta revine peste 1 lună (transferată din serviciul terapie intensivă a spitalului raional) cu dispnee marcată în repaus, tuse seacă, dureri toracice, cefalee, febră 38°C, transpirații nocturne, anorexie, fatigabilitate, pierdere ponderală 7 kg în 4 luni.

În hemoleucogramă se constată anemia care a progresat (Hb 59 g/l, hematii 2,3 x 10<sup>12</sup>/l), leucopenia 3,3x10<sup>9</sup>/l cu 18% nesegmentate și limfopenie - 13%, VSH majorat - 75 mm/h. Insuficiența respiratorie severă a fost confirmată și de SaO<sub>2</sub> scăzută la 60% (pacienta fiind conectată în scurt timp la ventilația asistată). Se mai atesta hipotensiunea (70 și 30 mm Hg) și tahicardia (160 /minut). Pulmonar crepitantele se auscultau bilateral pe toată suprafața pulmonară. Radiologic s-au constatat focare infiltrative confluențe bilaterale care au progresat în dinamică.

A fost confirmată SIDA, stadiul C3, nivelul lim-

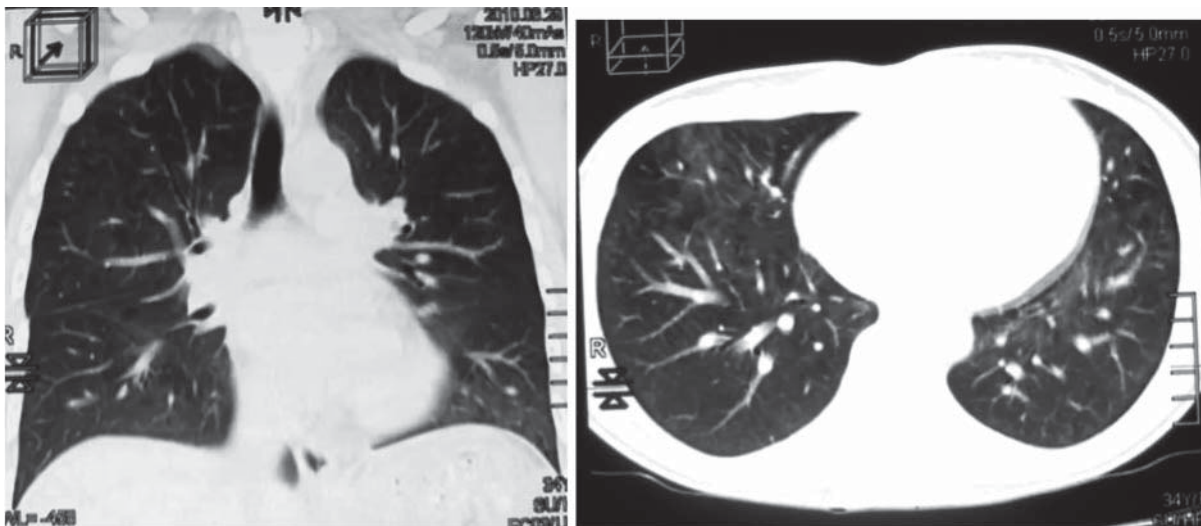


Figura 2. CT pulmonar

focitelor CD4 a fost sub nivelul critic –  $5/\mu\text{l}$ . A fost discutată posibilitatea pneumoniei intestinale limfocitare (tabloul HRCT sugestiv).

În spută a fost evidențiat pneumocistul. Clinic s-a formulat supoziția de infecție cu CMVh, dar nu a fost posibilă și confirmarea de laborator. La examenul fundului ocular PNO de culoare pal-roză, marginile clar conturate, venele moderat congestionate, arteriile foarte înguste, neuniforme, retina palidă.

Starea extrem de severă a pacientei, insuficiența respiratorie și evoluția severă a pneumoniei au condiționat decesul.

La necropsie au fost evidențiați plămânii cu o pneumatizare scăzută, cu sectoare de mărime lobulă-ră roșietice-cenușii, care alternau uniform cu sectoare de aceeași mărime de culoare mai clară-cenușie. Mucoasa traheii și bronhiilor apărea palidă, curată, lumenele traheii și bronhiilor libere, Țesutul pulmonar de consistența buretelui la digitocompresie nu se rupea, de pe suprafața secțiunilor se scurgea lichid sangvinolent spumos. La examenul histologic (Fig. 3) alveolele apar umplute cu mase eozinofile “vacuolizate”, este evidențiat *Pneumocystis jiroveci*, pneumocitele

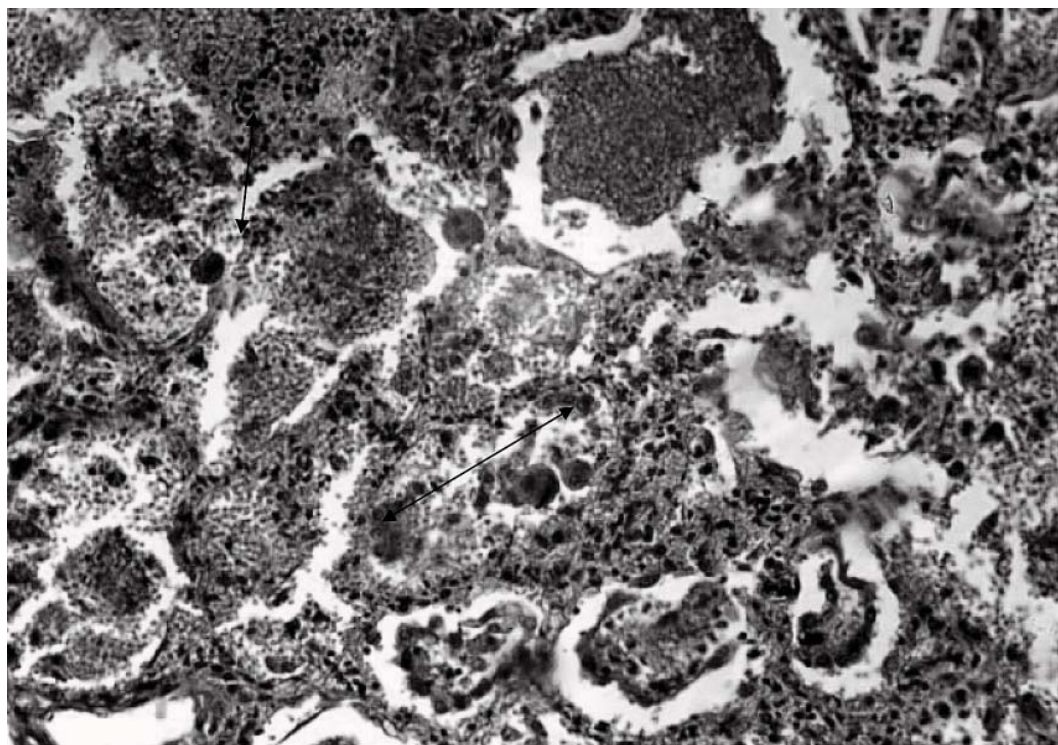


Figura 3. Pneumonie pneumocistică și prin CMVh. Mase eozinofile cu aspect spumos și exsudat în cavitatea alveolelor; hiperemie venoasă. Colorație hematoxilină eozină, x120

tip II cu nucleul mare și binucleate sau confluate în formă „ochi de bufniță” - pneumonie cu CMVh. Sep-turile interalveolare, îngroșate pe contul celularității sporite și hiperemiei excesive (cu extravazare masivă în alveole a hematiilor și leucocitelor) pe alocuri apar fibrozate. *Pneumocystis jiroveci* a fost evidențiat și în secretul prelevat din plămâni.

**Discuții.** Manifestările clinice ale pneumoniei la imunocompromiși sunt „șterse”, modeste. Atât ger-menii patogeni obișnuiți, cât și cei condiționat pato-genii tind să producă manifestări clinice și radiologice similare. Uneori semnele și simptomele sugestive de pneumonie pot lipsi sau pot fi eclipsate de manifestă-riile altor infecții severe. La pacienții cu șoc septic, cu tratament antiinflamator sau corticosteroidian poate lipsi febra (unii bolnavi vor prezenta chiar hipotermie).

*Pneumocystis* poate coloniza tractul respirator inferior, însă persoanele cu sistemul imun normal nu sunt purtători permanenți. Rezultatele cercetărilor se-rologice arată că majoritatea oamenilor au suportat o infecție asimptomatică în primii ani de viață: peste 90% din adulți și 75% din copiii sub 4 ani au anticorpi către pneumocist. Factor de risc pentru dezvoltarea bolii este nivelul limfocitelor CD4+ sub 200 celule/μl, considerate responsabile de epurarea pulmonilor de pneumociști [1].

Manifestările clinice ale infecției cu *Pneumo-cystis jiroveci* sunt diferite la persoanele HIV-in-fectate și cei neinfecțati. Astfel că la HIV-infecțati boala are mai des un debut subacut cu dispnee pro-gresivă, tuse neproductivă sau minim productivă, febră mică. Circa 7% bolnavi pot rămânea asimpto-matici, unii prezintă și un tablou radiologic modest (sunt recunoscute pneumoniile radiologic-negati-ve prin *Pneumocystis jiroveci* la imunodeprimați) [2]. HIV-infecțati de regulă au mult mai multe microorganisme în lichidul LBA, însă acest fapt nu pare să coreleze cu oxigenarea mai rea. Dim-potrivă, pneumonia tinde să decurgă cu o presiune PaO<sub>2</sub> mai mare și cu un gradient alveolo-arterial al O<sub>2</sub> mai mic. În același timp, numărul de celule inflamatorii mic din lichidul LBA este asociat cu riscul sporit de dezvoltare a insuficienței respira-torii. Afectarea pulmonară variază de la caz la caz (atât conform examinării fizice, cât și radiologice). Retinita, tiroidita, leziunea măduvei osoase precum și pneumocistoza creierului, ficatului, splinei, rini-chilor sunt rare, de regulă, la imunocompromiși sever (de exemplu, în SIDA avansat).

La începutul anilor 1990 infecția cu virusul cito-

megalic (CMV) se constata la 7,5% dintre pacienții cu SIDA (după implementarea HAART incidența in-fecției a diminuat considerabil). Infecția poate decur-ge cu pneumonii difuze, cu un pronostic nefavorabil. Deși este vital necesară stabilirea cât mai rapidă a di-agnosticului, acest fapt este deseori foarte dificil. Un diagnostic pozitiv poate fi stabilit în baza semnelor, simptomelor clinice și prin evidențierea CMVh în ser sau biotat (prin PCR). PCR ne permite și evaluarea ADN-emiei. Un test diagnostic de perspectivă este testul QunTI-FERON-CMV [5,6].

Planul de investigare a pacienților imunocompro-miși trebuie să includă obligatoriu examenul micro-biologic complex al probelor respiratorii (spută, aspi-eratele bronșice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronșică sau periaj pe cateter etc.). Este necesar examenul sputei la flora tradițională, la *Pneumocystis jiroveci*, la mico-bacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproduc-tivă se recomandă stimularea expectorației prin inha-larea de soluție salină hipertonică. Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor la pacienții imunocompromiși vor fi recomandate testele serolo-gice sau aprecierea antigenilor, PCR, RIF.

Tratamentul antimicrobian va fi inițiat prompt, luând în considerație riscul de evoluție nefavorabilă a infecțiilor la pacienții cu imunitatea compromisă. La modul practic, medicația se începe înainte de a avea stabilit agentul etiologic. La persoanele cu infecția HIV/SIDA tratamentul va fi orientat spre etiologia bacteriană Gram pozitivă și Gram negativă, dar și cu acoperire pe pneumocist – tratamentul se va iniția cu cefalosporine de generația III în combinație cu trimetoprim/sulfametoxazonă. Dacă se confirmă pneumo-nia prin *Pneumocystis jiroveci* se aplică trimetoprim/sulfametoxazona în doze maxime. Tratamentul anti-viral empiric nu este recomandat. Alegerea medica-mentului-țintă se face în funcție de virusul identificat [1].

### Concluzii

Stabilirea intravitală a diagnosticului de pneu-monie la persoanele imunocompromise este adeseori dificilă datorită manifestărilor clinice „șterse”, mo-deste, sau atipice, deseori coexistând și un șir de alte cauze de febră și modificări radiologice pulmonare: embolismul pulmonar, tumorile, pneumonitele, reac-ția la medicamentele citotoxice.

### Bibliografie selectivă

1. Botnaru V. *Pneumoniile*. // Chișinău, 2010, 352 p.
2. Carmona EM, Limper AH. *Update on the diagno-*

sis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. // *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(1):41-59.

3. Centers for Disease Control and Surveillance. 1999 *USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rev* 1999;48 (RR-10):1-66.

4. Crough T, Khanna R. *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside*. // *Clin Microbiol-Rev* 2009; 22(1):76-98.

5. Gandhi MK, Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. // *Lancet Infect Dis* 2004; 4:725-738.

6. Grilfiths PD. *Cytomegalovirus as a cofactor enhancing progression of AIDS*. // *J Clin Virol* 2006; 35:489-492.

7. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. *Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus*. // *N Engl J Med* 1995;333:845.

8. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. *Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy*. // *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl):S5-14.

9. Sepkowitz KA. *Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome*. // *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-1107.

10. Steinger C, Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T. *Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)*. // *J Clin Virol* 2006; 37:1-9.

### Rezumat

Citomegalovirus hominis rar determină infecții severe la persoanele cu imunitatea indemnă, pe când la persoanele imunocompromise este o cauză importantă de infecții severe, deseori fatale. *Pneumocystis jirovecii* rămâne o cauză importantă de pneumonii severe la pacienții HIV-infecțiați și mai este în continuare principala boală definitoare de SIDA. Confirmarea infecțiilor oportuniste este deseori dificilă datorită manifestărilor clinice și radiologice „sterse”, modeste, sau atipice, deseori coexistând și un șir de alte infecții și boli asociate imunodeficienței.

### Summary

#### Pneumonia in immunocompromised patients

Human cytomegalovirus rarely causes complications in the healthy individual, however immunocompromised patients are at risk of severe and often fatal cytomegalovirus disease. *Pneumocystis pneumonia* remains the most prevalent opportunistic infection and often the AIDS-defining illness in patients infected with human immunodeficiency virus. Very often the confirmation of the disease is difficult due to the lack of specificity of clinical and radiological findings, the frequent coexistence of multiple processes or infections in immunocompromised patients.

## PNEUMONIILE ASOCIATE GRIPEI 2009 A H1N1 - PROVOCĂRI, EXPERIENȚĂ, REZULTATE

V. Botnaru<sup>1</sup>, D. Chesov<sup>2</sup>,  
Doina Rusu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>USMF “Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

În primăvară anului 2009, inițial în Mexic și SUA, au fost raportate o serie de cazuri de gripă cu o evoluție severă, provocate de virusul gripal de tip nou 2009 A H1N1. În scurt timp infecția s-a răspândit în numeroase țări ale globului, astfel încât în iunie 2009 OMS a declarat alerta de pandemie de nivelul 6 [6].

Noua infecție s-a dovedit a fi una cu o morbiditate înaltă și, din fericire, cu mortalitate joasă. Majoritatea cazurilor de gripă înregistrate au avut o evoluție ușoară. Însă au fost descrise și cazuri severe, soldate cu deces. Evoluția gravă a bolii la acești pacienți a fost determinată în special de complicarea cu pneumonii extinse, frecvent cu evoluție fulminantă [12].

În Republica Moldova primul caz de gripă 2009 A H1N1 a fost documentat la 30 iulie 2009. Până în luna martie 2010 au fost raportate circa 28,5 mii cazuri de gripă și 42 de cazuri de deces [5]. Cele mai severe cazuri de boală complicată cu pneumonii grave au fost concentrate în Spitalul Clinic Republican (SCR).

**Obiective.** Ne-am propus să sumarizăm datele clinico-evolutive ale pacienților cu pneumonii asociate gripei 2009 A H1N1, spitalizați în secția terapie generală a SCR în perioada noiembrie 2009 - martie 2010.

**Material și metode.** Lotul de studiu l-au constituit 75 de pacienți cu gripă pandemică 2009 A H1N1 complicată cu pneumonie. În 44 de cazuri infecția gripală a fost confirmată prin RT-PCR, în restul cazurilor diagnosticul fiind stabilit în baza criteriilor clinico-epidemiologice [10]. Au fost analizate datele demografice, comorbiditățile, simptomele și semnele clinice, rezultatele testelor de laborator, modificările radiologice și tactica terapeutică la pacienții examinați. Lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri de pacienți: grupul I - 36 pacienți cu pneumonie prin gripă A H1N1, care nu au dezvoltat sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA); grupul II - 12 de pacienți care au fost cu leziune pulmonară acută (LPA), dar nu au necesitat ventilație mecanică, grupul III - 27 de pacienți cu pneumonie și SDRA, ce au necesitat ventilație mecanică.

Tabelul 1

## Caracteristica grupurilor studiate

	Grupul I n=36	Grupul II n=12	Grupul III n=27	Total n=75
Adresare primară la medic (ziua de la debut)	3,30 ± 2,31	3,91 ± 1,97	4,03 ± 1,63	3,66 ± 2,04
adresati în primele 48 h	15 (41,7%)	3 (25%)	3 (11,1%)	21 (28%)
adresati după 5 zile	5 (13,9%)	4 (33,3%)	3 (11,1%)	12 (16%)
Internare în SCR (ziua de la debut)	4,8 ± 3,09	8,9 ± 2,7	7,3 ± 3,7	6,4 ± 3,6
Durata spitalizării, zile	12,7 ± 7,5	16,2 ± 5,6	16,9 ± 10,3	14,4 ± 8,5
Durata spitalizării în STI, zile	5,4 ± 4,6	7,3 ± 1,8	12,6 ± 10,7	8,11 ± 6,05
Vârsta, ani	37,6 ± 12,8	31,4 ± 9,1	33,1 ± 10,6	34,9 ± 11,7
Bărbați	9 (25%)	1 (8,3%)	4 (14,8%)	14 (18,7%)
Gravide/lăuze	9 (25%)	6 (50%)	11/2 (40,7/7,4%)	26/2 (34,7/2,7%)
Comorbidități	16 (44 %)	7 (58,3%)	13 (48,1%)	36 (48%)
2 și mai multe	7 (19,5%)	3 (25%)	4 (14,8%)	14 (18,7%)

**Rezultate.***Caracteristicile clinice*

Pacienții incluși în studiu s-au adresat primar la medic în medie la a 3,66 ± 2,04 zi de la debutul bolii, astfel în primele 48 de ore adresându-se doar 28% (21/75) dintre ei. Tergiversarea adresării la medic cu 3-5 zile a avut loc în 54,7% (41/75) cazuri, iar cu peste 5 zile - în alte 16% (12/75) cazuri. Internarea în SCR a avut loc la a 6,4 ± 3,6 zi, circa 60% (45/75) dintre pacienți fiind transferați din alte staționare.

Durata medie de spitalizare a pacienților în SCR fost de 14,4 ± 8,5 zile.

În majoritatea cazurilor boala a decurs sever, dic-tând internarea în secția de terapie intensivă (STI) - în 92% (69/75) pacienți.

Vârsta medie a pacienților studiați a fost de 34,98 ± 11,68 (17-71) de ani, fără devieri semnificative în cele trei grupuri. Femeile au constituit majoritatea lotului de studiu - 81,33% (61/75). Dintre toate pacien-tele, la debutul bolii 26/61 (34,66%) au fost însărcinate, iar 2/61 în perioada de lăuzie precoce. Rata gravidelor în grupurile II și III a fost dublă față de grupul I.

Circa 1/3 (34,7%) dintre pacienți au fost obezi (cu IMC ≥ 30), rata lor fiind practic aceeași în cele trei grupuri.

Comorbiditățile au fost semnalate la 48% (36/75) dintre pacienți, în 18,6% (14/75) cazuri atestându-se două și mai multe boli. Structura comorbidităților (prezentată în) a fost dominată de hipertensiunea arterială (HTA), 18,7% cazuri și BPCO - 10,7% cazuri. HTA a fost mai frecventă în grupul III - 3/27 (25,9%), comparativ cu 6/36 (16,7%) cazuri în grupul I. Valvulopatia reumatismală a fost atestată în 5/75 (6,7%) cazuri, cu o rată maximă în grupul II.

Manifestările clinice mai frecvente au fost tusea, urmată de febră și dispnee (Tab. 2). În vederea prime-lor două simptome enumerate nu s-au înregistrat di-

ferențe semnificative în grupuri. Dispneea a fost pre-zentă doar în 24/36 (66,7%) cazuri în grupul I versus 100% în grupele II și III. La fel hemoptizia și sindromul gastrointestinal au fost mai frecvente în ultimele două grupe, cu rată maximă în grupul II.

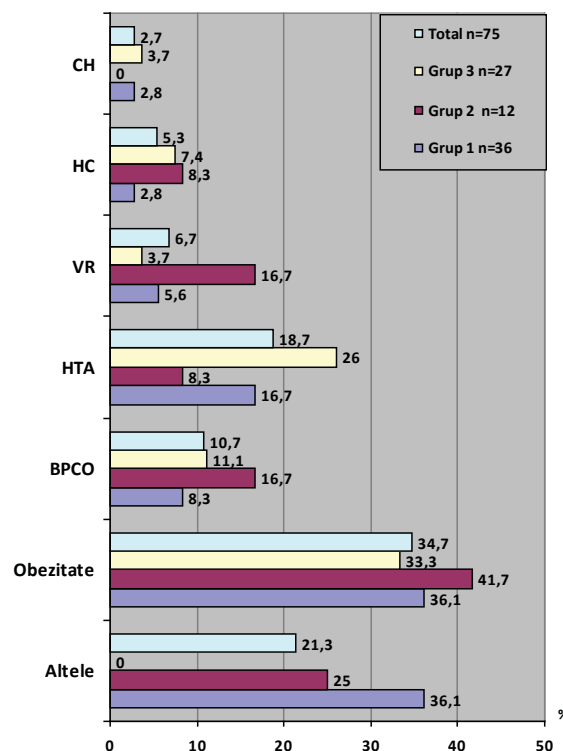


Figura 1. Structura Comorbidităților (%)

Notă: CH ciroză hepatică, HC - hepatită cronică, VR - valvulopatie reumatismală, HTA - hipertensiune arterială, BPCO - bronhopneumopatie cronică obstructivă

Manifestări din partea SNC au fost înregistrate la 15/75 pacienți: obnubilare la 13/75 (17,3%) și sindrom convulsiv la 2/75 (2,7%) pacienți respectiv (Ta-belul 3). Frecvența acestor manifestări a fost net mai înaltă în grupul III. Rata mai mare a pacienților care au prezentat tahipnee marcată (> 30 respirații/min),



hipotensiune și tahicardie marcată (>130 bătăi/min) diferențiază evident grupul II și III față de grupul I de pacienți. Saturația scăzută cu oxigen și hipoxemia severă rezistentă la oxigenoterapie au marcat pacienții din grupul II și III (Tab. 3).

*Indici de laborator*

La internare în SCR 15/74 (20,3%) dintre pacienți au prezentat leucopenie, 16/74 (21,6%) pacienți - leucocitoză, iar 42/74 (56,7%) pacienți limfopenie (Tabelul 4). Trombocitopenia s-a înregistrat la 19/72 (26,4%) pacienți, iar anemia la 49/74 (66,2%) pacienți. Valori crescute ale ureei, creatininei și ale transaminazelor s-au înregistrat, în special, în grupul III de pacienți.

Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la toți pacienții. Modificările radiologice au fost date de opacități de tip alveolar la 18/75 (24%) pacienți, opacități de tip sticlă mată în 14/75 (18,7%) cazuri, opacități de tip mixt în 27/75 (36%) cazuri, reticulație în 8/75 (10,7%) cazuri. În 24/75 (18%) cazuri

s-au înregistrat epanșamente pleurale lichidiene, iar în 4/75(5,3%) cazuri epanșamente gazoase. Afectarea bilaterală a fost remarcată în 60/75 (80%) cazuri, mai mult de trei câmpuri pulmonare fiind implicate în 45/75 (65%) cazuri.

Majoritatea absolută a pacienților (98,7%) au de urmat tratament antiviral cu oseltamivir. Durata medie de timp de la debutul bolii până la inițierea tratamentului antiviral a fost de  $5,3 \pm 2,9$  (1-15) zile (date accesibile doar în cazul a 74 pacienți) și doar la 11/74 (14,9%) pacienți tratamentul a fost inițiat în primele 48 de ore. Diferențe semnificative în durata de timp, de la debut până la inițierea tratamentului antiviral, nu s-au observat, în grupul I fiind de  $4,08$  zile  $\pm 2,6$  (1-15), în grupul I de  $6,5$  zile  $\pm 2,6$  (2-12), iar în grupul III de  $6,37$  zile  $\pm 2,8$  (2-13). De asemenea, pacienții au urmat antibioticoterapie pe parcursul bolii, toți urmând cure cu cel puțin două antibiotice. În 46 (61,3%) cazuri antibioticoterapia a fost inițiată până la internarea în SCR, iar în 44 (58,7%) cazuri administrarea antibioticilor s-a continuat și după ex-

Tabelul 2

*Simptomele clinice*

Simptome	Grup I n=36	Grup II n=12	Grup III n=27	Total n=75
Febră	30 (83,3%)	10 (83,3%)	25 (92,6%)	65 (86,7%)
Frison	12 (33,3%)	1 (8,3%)	5 (18,5%)	18 (24%)
Dureri în gât	12 (33,3%)	5 (41,6%)	13 (48,2%)	30 (40%)
Rinoree	13 (36,1%)	3 (25%)	11 (40,7%)	27 (36%)
Cefalee	25 (69,4%)	11 (91,7%)	22 (81,5%)	58 (77,3%)
Dureri în globii oculari	10 (27,7%)	3 (25%)	10 (37%)	23 (30,7%)
Dispnee	24 (66,7%)	12 (100%)	27 (100%)	63 (84%)
Junghi toracic	8 (22,2%)	3 (25%)	3 (11,1%)	14 (18,7%)
Tuse	35 (97,2%)	11 (91,7%)	26 (96,3%)	72 (96%)
Hemoptizie	2 (5,6%)	4 (33,3%)	4 (14,8%)	10 (13,3%)
Mialgii/artralgii	24 (66,66%)	9 (75%)	18 (66,66%)	51 (68%)
Sindrom gastrointestinal	4 (11,1%)	8 (66,7%)	6 (22,2%)	18 (24%)

Tabelul 3

*Caracteristici clinice*

	Grupul I n=36	Grupul II n=12	Grupul III n=27	Total n=75
Tahipnee (>30 respirații/min)	1 (2,8%)	5 (41,7%)	18 (66,7%)	24 (32%)
Tahicardie (>130 bătăi/min)	5 (13,9%)	2 (16,7%)	17 (63%)	24 (32%)
Hipotensiune	2 (5,5%)	3 (25%)	7 (25,9%)	12 (16%)
SaO <sub>2</sub> (%)	95,25±3,09	87±11,71	69,48±19,59	84,51±17,37
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	463,09±140,84	178,79±42,42	133,74±56,24	294,54±189,35
Obnubilare	1 (2,8%)	1 (8,3%)	11(40,7%)	13 (17,3/)
Convulsii	0	0	2 (7,4%)	2 (2,7%)

Tabelul 4

**Modificări de laborator**

	Grupul I n=36	Grupul II n=12	Grupul III n=27	Total n=75
Leucocitoză	7 (20%)	4 (33,3%)	22 (81,5%)	16(21,6%)
Leucopenie	4(11,4%)	2 (16,7%)	0	15(20,3%)
Limfopenie	19(54,3%)	9 (75%)	24 (88,9%)	42(56,7%)
Trombocitopenie	9(26,5%)	1 (8,3%)	9 (33,3%)	19(26,4%)
Trombocitoză	2(5,9%)	1 (8,3%)	0	3(4,1%)
Anemie	15(42,9%)	11 (91,7%)	19 (70,4%)	49 (66,2%)
Transaminaze crescute	12(34,3%)	5 (41,7%)	25 (92,6%)	43(58,1%)
Ureea crescută	2(5,7%)	0	8 (29,6%)	10(13,5%)
Creatinina crescută	1(2,8%)	0	9 (33,3%)	10(13,5%)

Tabelul 5

**Structura complicațiilor**

	Grupul I n=36	Grupul II n=12	Grupul III n=27	Total n=75
Pneumomediastin	0	0	2 (7,4%)	2 (2,7%)
Fibrilație ventriculară	0	0	2 (7,4%)	2 (2,7%)
Miocardită	0	0	3 (11,1%)	3 (4%)
Fibrilație atrială	1 (2,8%)	1 (8,3%)	1 (3,7%)	3 (4%)
Pneumotorax	0	0	4 (14,8%)	4 (5,3%)
Afectarea SN periferic	0	0	6 (22,2%)	6 (8%)
Hemoragie digestivă	1 (2,8%)	0	8 (29,6%)	8 (12%)
Abcedare	0	0	9 (33,3%)	9 (12%)
Comă	0	0	11 (40,7%)	11 (14,7%)
Sindrom CID	2 (5,5%)	1 (8,3%)	10 (37%)	12 (16%)
Deces	0	0	15 (55,5%)	15 (20%)
Șoc septic	1 (2,8%)	0	17 (63%)	18 (24%)
Pleurezie	4 (11,1%)	5 (41,7%)	15 (55,5%)	24 (32%)
Edem cerebral/encefalopatie	2 (5,5%)	0	22 (81,5%)	24 (32%)
MODS	2 (5,5%)	2 (16,7%)	23 (85,1%)	27 (36%)
Sepsis	3 (8,3%)	4 (33,3%)	25 (92,6%)	32 (42,7%)
SDRA	0	12 (100%)	27 (100%)	39 (52%)

Notă: MODS - sindrom de insuficiență multiplă de organe; CID - sindrom de coagulare intravasculară desimnată; SDRA - sindrom de detresă respiratorie acută.

ternarea din staționar. Administrarea glucocorticosteroizilor pe parcursul internării în staționar s-a efectuat în 46 (61,3%) cazuri.

Evoluția nefavorabilă a fost constatată în 20% (15/75) cazuri, toți acești pacienți fiind internați în STI pentru insuficiența respiratorie acută determinată de pneumonie extinsă și SDRA. Toți pacienții decedați au necesitat ventilație mecanică în primele 24 ore de la internare, constituind 55,5% dintre pacienții cu SDRA. Vârsta medie a pacienților, la care boala s-a soldat cu sfârșit letal, a fost de  $37,4 \pm 12,4$  ani.

Cele mai frecvente complicații au fost SDRA, 36/75 (52%) cazuri și sepsisul, 32/75 (42,7%) cazuri (Tabelul 5). În grupurile I și II cele mai frecvente complicații au fost pleurezia și sepsisul. Astfel de complicații ca pneumotoraxul, afectarea SN periferic,

pneumomediastinul, miocardita, fibrilația ventriculară, microabcedarea, coma s-au înregistrat doar în grupul III de pacienți.

**Discuții.** Studiul nostru scoate în evidență aspectele clinice și evolutive ale unui grup larg de pacienți spitalizați pentru pneumonii asociate gripei 2009 A H1N1. Comparând cu datele din literatură, cu rapoartele ce descriu seriile de bolnavi cu infecția 2009 A H1N1 [3, 6, 9, 12] pot fi evidențiate mai multe tangențe cu rezultatele cercetărilor din SUA, Mexic, Spania și China. Astfel, s-a evidențiat predominarea pneumoniilor la persoanele tinere. Cu toate acestea, într-o comunicare, ce cuprindea 112 pacienți din Melbourne, s-a descris o rată relativ înaltă (12%) a persoanelor vârstnice cu multiple comorbidități. Frecvența înaltă a comorbidităților a fost raportată și la

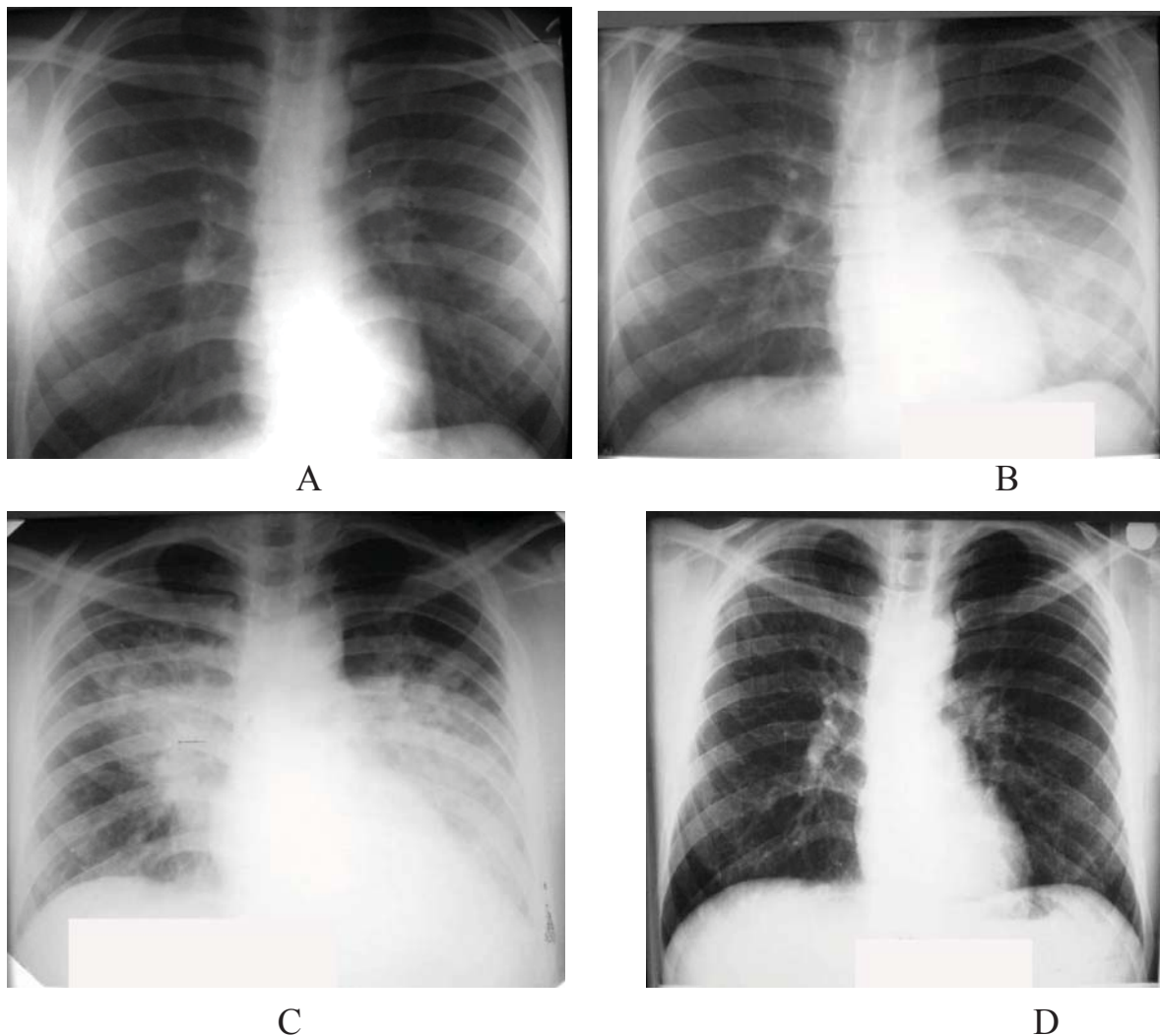


Figura 2. *Pneumonie complicată cu SDRA - rezoluție completă la un tânăr de 20 de ani cu gripa 2009 A H1N1*

A - la a 2-a zi de boală radiograma fără modificări remarcabile;

B - la a 5-a zi de boală se constată opacifiere a câmpurilor pulmonare inferior și mediu pe stânga;

C - la a 7-a zi a bolii, bilateral simetric opacități pulmonare extinse nesistematizate, care ocupă până la 2/3 din câmpurile pulmonare, sugestive pentru SDRA;

D - la a 27-a zi de la debut, resorbția completă a infiltratelor pulmonare, menținerea accentuării desenului pulmonar și omogenizarea hilurilor pulmonare.

pacienții analizați în studiile din SUA (73%), Spania, Australia, spre deosebire de cele din Mexic și China. Rata înaltă a obezilor și gravidelor a marcat pacienții din toate seriile cunoscute, acest aspect fiind prezent și în datele prezentate de noi.

Simptomele pacienților din seriile amintite au fost asemănătoare cu cele de la pacienții examinați de noi, fiind dominate de febră, tuse și dispnee. Comparate cu simptomele gripei sezoniere acestea nu diferă prea mult [8]. Este remarcabilă frecvența înaltă (24%) a sindromului gastrointestinal la pacienții noștri comparativ cu bolnavii de gripa sezonieră, dar mai redusă față de seriile raportate în SUA [6].

Modificările hematologice descrise mai sus (leucopenia, limfopenia, trombocitopenia) au însoțit și

pacienții din SUA, China, Spania cu o frecvență asemănătoare celei din experiența noastră. Notăm rata înaltă a anemiei înregistrată la pacienții din studiul propriu (66,2%) neregăsită și în alte serii raportate. Valorile crescute ale transaminazelor, la circa 1/2 din pacienți, pe care le-am înregistrat în cazurile urmărite, la fel au fost raportate în publicațiile europene, americane și chineze.

Modificările radiologice dominante la pacienții noștri au fost date de combinația dintre opacitățile alveolare și sticla mată, spre deosebire de datele publicate de Agrawal și colegii [1], care raportează predominarea opacităților alveolare, precum și de rezultatele unui larg studiu israelit [2], în care au predominat modificările de tip sticlă mată. Distribuția bilaterală a modificărilor radiologice a fost descrisă în

toate seriile publicate rata acesteia variind de la 62% în datele israelite, 71% în publicațiile americane, până la 95,6% în comunicarea din Mexic. În studiul nostru afectarea bilaterală s-a înregistrat în 80% cazuri. Mortalitatea în grupul studiat a constituit 20%, plasându-se la mijloc comparat cu datele raportate în studiile australiene (16,9%), americane (7%) și cel din Spania (25%) sau Mexic (41,4%). Rata înaltă a complicațiilor, înregistrată în grupul cercetat, în mare parte se explică prin specificul acestui lot, pacienții fiind din cei mai gravi, au fost concentrați în instituția medico-sanitară de nivelul trei. În același timp, acest fenomen posibil este determinat de tergiversarea inițierii tratamentului antiviral.

În concluzie, am dori să subliniem posibilitatea evoluției severe a pneumoniilor la pacienții cu gripa 2009 A H1N1, condiționată de afectarea bilaterală extinsă, frecvent complicată cu SDRA sau sepsis, precum și prin manifestări din partea sistemului nervos sau alte sisteme de organe de importanță vitală, ce pot determina o rată relativ înaltă a deceselor la acești pacienți.

#### Bibliografie selectivă

1. Agarwal PR., Cinti SA *Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection* // AJR 2009; 193:1488-1493.
2. Aviram GA., Bar-Shai AM *H1N1 Influenza - initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome* // Radiology: Volume 255: Number 1—April 2010.
3. *Clinical Features of the initial cases of 2009 pandemic Influenza A H1N1 in China* 10.1056 N Engl J Med 2009, 906-612.
4. Denholm JU. *Hospitalized adult with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia,* // eMJA rapid online publication - 16 nov.2009.
5. <http://www.sanepid.md>
6. Jain SL, Bramley AM. *Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009* . N Engl J Med 2009; 361 (20 ):1935 - 1944.
7. Louie, JK, Acosta M, *Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California.* // JAMA 2009; 302:1896.
8. Nicholson KG *Clinical Features of influenza.* // Semin. Resp. Infect. 1992;7:26-37.
9. Padill RE, Zamboni DA, *Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A (H1N1) in Mexico* NEJM 2009; 361:680 9.
10. *Pandemic (H1N1) 2009 — update 94.* Geneva: World Health Organization, Aprilie 1, 2010. (accessed April 9, 2010, at <http://www.who.int>)
11. Rello JO, Pop-vicas AU, *Clinical review: Primary influenza viral pneumonia* // Critical Care 2009, 13:235 (doi:10.1186/cc8183).
12. Rello JO. et al. *Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by A (H1N1)v in Spain,* Critical Care 2009, 13 R 148 (doc10.1186/cc8044).

#### Rezumat

În primăvara anului 2009 au fost înregistrate o serie de cazuri severe de gripă provocate de virusul gripal de tip nou 2009 A H1N1. Cazurile grave de boală au fost determinate în special de pneumonii extinse, frecvent cu evoluție fulminantă. În Republica Moldova noua infecție a fost înregistrată în iulie 2009, cele mai grave cazuri fiind concentrate în Spitalul Clinic Republican (SCR). În lucrarea de față ne-am propus să sumarizăm datele clinico-evolutive ale 75 de cazuri de pneumonii la pacienții cu gripă 2009 A H1N1 spitalizați în SCR. Cazurile examinate pun în evidență posibilitatea evoluției severe a pneumoniilor, condiționată de afectarea bilaterală extinsă, frecvent complicată cu SDRA sau sepsis precum și prin manifestări din partea sistemului nervos sau altor sisteme de organe de importanță vitală, ce pot determina o rată relativ înaltă a deceselor în acest grup de pacienți.

#### Summary

#### A H1N1 2009 influenza associated pneumonia – challenges, experience, results

During the spring of 2009, a series of influenza cases with novel 2009 A H1N1 virus, were reported. The severe cases of disease were conditioned by extensive pneumonias, frequently with a fulminate evolution. In Republic of Moldova the novel infection was documented in July 2009. The most severe cases of disease were admitted to Republican Clinical Hospital (RCH). We summarize the clinical data and outcomes of 75 cases of pneumonia in patients with A H1N1 2009 influenza treated in RCH. Severe evolution of the pneumonia in A H1N1 2009 is associated with bilateral involvement, ARDS, sepsis, central nervous system lesions or other vital organs, which contribute to higher rate of death in this group.

### CAPACITATEA DE MUNCĂ FIZICĂ LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC PERSISTENT MODERAT

*Ana Moscovciuc, C. Marținiuc, Iu. Simionică,  
Tatiana Colun, Neonila Munteanu*  
Institutul Ftziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Astmul bronșic (AB) – maladie cronică, dispusă progresării, care poate influența negativ diferite laturi ale vieții, rămânând, de altfel, o „boală a civilizației”. Cercetările epidemiologice contemporane constată, o prevalență globală de 4-18%, cu creștere moderată și o incidență sporită în țările industrial dezvoltate, în special, din Europa și America de Nord [1, 2].

În multe țări, răspândirea AB fiind în creștere, aduce prejudicii enorme, legate nu numai de mijloacele financiare necesare tratamentului, dar și cu pierderea capacității de muncă, care duce la scăderea

calității vieții, ca urmare a dereglărilor de sănătate cu consecințe funcționale [3, 4, 5]. Conform unor abordări contemporane, principiile de bază în determinarea gradelor de invaliditate, în special în AB, nu sunt „consecințele bolii”, dar componentele de sănătate și condițiile individuale de viață [6].

Coresponderea volumului efortului fizic, efectuat în procesul de muncă zilnică, cu posibilitățile reale a individului, este o condiție obligatorie pentru menținerea sănătății și atingerea capacității de muncă adecvată.

Pentru determinarea volumului individual a sarcinii zilnice este necesar a cunoaște posibilitățile funcționale a individului, care se estimează prin stabilirea capacității de muncă fizică cu aplicarea testelor cu efort fizic dozat prin cicloergometrie.

**Scopul.** Evaluarea capacității de muncă fizică la pacienții cu AB persistent moderat, adaptată la activitatea lor de muncă.

**Materiale și metode.** Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost următoarele:

- vârsta: bărbați 18-62 ani, femei 18-57 ani;
- simptome zilnice diurne;
- simptome nocturne > odata în săptămână;
- zilnic folosesc Beta<sub>2</sub>-adrenamimetice cu durata scurtă de acțiune. VEMS sau PEF – 60-80%;
- variabilitatea VEMS > 30%;
- obstrucție bronșială reversibilă, confirmată documental (majorarea VEMS cu >12% peste 20 min după inhalarea 200 mcg de Salbutamol, indicele Tiffeneau >70%);
- posibilitatea pacientului de a estima adecvat starea lui personală.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- persoane <18 ani, bărbați >62 ani, femei >57 ani;
- dischinezia traheei și bronșiilor;
- BPCO și alte afecțiuni pulmonare cronice;
- patologie gravă din partea sistemului cardiovascular, tractului digestiv, sistemului urinar și nervos.

Investigațiile complexe clinico-funcționale și de laborator au fost efectuate în Institutul Ftizio-pneumologie „Chiril Draganiuc”.

Studiul a inclus 31 pacienți cu astm bronșic persistent moderat cu vârsta medie a bolnavilor 46,1±2,4 ani. Din numărul de bolnavi investigați 18 (58%) au constituit femei. Diagnosticul și gradul de severitate a astmului bronșic a fost confirmat după valorile VEMS conform recomandărilor Societății Europene de Respirologie. La 51,6% din bolnavi diagnosticul de AB a fost stabilit cu mai mult de 10 ani în urmă, iar la 22,5% în timp de mai puțin de 5 ani. Din maladiile concomitente s-au evidențiat: hipertensiunea

arterială, afecțiunile cronice a aparatului digestiv și urinar. La 10 pacienți AB a fost parțial controlat, la 21 necontrolat.

Între pacienții cercetați mai frecvent au fost întâlnite persoane cu muncă fizică de diferită intensitate (58%). Prezența unor condiții nefaste de muncă au fost stabilite la 32,3% pacienți. Cauzele de bază au fost sarcinile fizice neadecvate (12,6%), poluarea la locul de muncă (11,8%), influența frecventă a temperaturii scăzute (7,9%), fumatul - 32,5%.

De rînd cu studierea datelor anamnestice și fizice s-au efectuat examinări ale hemogramei, sputei, radiografia cutiei toracice. Permeabilitatea bronșiilor a fost evaluată prin metoda spirometrică, efectuată la aparatul „Spirolab” – MVR (Italia, 2006). Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale au fost studiate prin metoda Ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Ultramark-9” (ATL, SUA).

Luând în considerație, că astmul bronșic persistent moderat reduce capacitatea de muncă a bolnavilor, a apărut necesitatea de a determina toleranța sarcinii fizice, cu stabilirea nivelului în care sarcina realizată nu este legată de complicarea bolii. Studiul toleranței la efort fizic s-a efectuat cu aplicarea cicloergometriei (cicloergometrul “Ergoline” – Germania), folosind efortul fizic începând cu 25 wt treptat crescând, cu durata de 5 minute în alternare cu perioadele de repaos. Bolnavii cercetați exercitau un șir de solicitări cu capacitate crescândă, până la apariția unor semne obiective și subiective de intoleranță a sarcinii testate. Dintre manifestările subiective fac parte: astenia, vertije, cefaleea, cardialgii, inspirația îngreuiată. Manifestările obiective au inclus: paliditate, frisoane, dispnee, accese de sufocare, creșterea frecvenței contracțiilor cardiace necaracteristice pentru vârsta dată. Pentru stabilirea capacității de muncă noi am folosit formula [7]:

$$CMF_{150} = N_1 + (N_2 - N_1) \times 150 - FCC_1/FCC_2 - FCC_1$$

CMF – capacitatea de muncă fizică

N<sub>1</sub> – intensitatea efortului fizic inițial

N<sub>2</sub> – intensitatea efortului fizic maximal

FCC<sub>1</sub> – frecvența contracțiilor cardiace la efortul fizic inițial

FCC<sub>2</sub> – frecvența contracțiilor cardiace la efortul fizic maximal.

Pentru a estima starea fizică și posibilitățile de muncă a pacienților s-au utilizat gradațiile propuse de N. Amosov și Ia. Bendet, conform cărora se prevăd 5 grupe dimensionale a capacității de muncă [7]. Pentru efectuarea expertizei medicale a vitalității este semnificativ de a compara capacitatea de muncă fizică a pacienților cu efort fizic profesional zilnic. Pacienții studiați au fost divizați în 7 grupe profesionale, pentru fiecare dintre aceste grupe a fost prevăzut și calculat consumul de energie.

**Rezultate și discuții.** Un element important în explorările funcționale la bolnavii cu AB în practica expertizei medico-sociale îl constituie stabilirea toleranței pentru solicitările fizice. Testul cu efort fizic dozat, efectuat la cei 31 bolnavi înainte de externare din staționar, a permis de a evalua toleranța la efort fizic actuală (tab.1).

Tabelul 1  
**Gradul capacității de muncă la bolnavii cu AB persistent moderat**

Sexul	Numărul bolnavilor	Gradul capacității de muncă fizică				
		I	II	III	IV	V
Bărbați	13	3	6	4	-	-
Femei	18	1	12	5	-	-
Total	31	4	18	9	-	-

Nota:

I – apt de muncă,

II – reducerea moderată a capacității de muncă,

III – reducerea pronunțată a capacității de muncă,

IV – inapt de muncă,

V – necesită îngrijire.

Din datele estimate rezultă că din numărul celor cercetați, capabili de a activa în întregime au fost un număr neînsemnat de bolnavi 12,9% - (4 bolnavi) capacitatea vitală a cărora corespundea I grupe, făcând posibilă activitatea fizică obișnuită. Pe parcursul zilei prin solicitările la limită bărbații au putut efectua activități cu consum energetic mai mult de 4,9 kkal/min, femeile mai mult de 3,8 kkal/min. La 58,1% din bolnavii examinați cu AB persistent moderat a fost stabilită reducerea moderată a capacității de muncă (grupa II). În cazul micșorării capacității de muncă la pacienții din grupa respectivă activitatea cu consumul energetic permis pentru bărbați a fost 3,2-4,4 kkal/min, pentru femei 2,8-3,8 kkal/min.

La o treime (29%) bolnavi cu AB a avut loc o reducere pronunțată a capacității de muncă (grupa III). La stabilirea acestei grupe cu micșorarea capacității de muncă se recomandă activitatea profesională cu consumul energetic pentru bărbați 2,1-3,1 kkal/min, pentru femei 2,1-2,7 kkal/min. Compararea stării fizice a bolnavilor cu AB relevante prin testul cicloergometric cu consum energetic condiționat de munca efectuată, permite de a stabili sarcina adecvată stării fizice a pacientului. Reieșind din nivelul capacității de muncă în fiecare caz concret am stabilit consumul de energie admisibil, ce a permis de a recomanda tipurile corespunzătoare de activitate. Stabilirea în fiecare

caz a corespunderii posibilităților energetice față de consumul energetic, pentru fiecare activitate în parte, este una din metodele evaluării stării capacității de muncă la bolnavi.

Capacitatea de muncă reziduală a bolnavilor cu AB evoluție medie se stabilea prin evaluarea complexă a stării funcționale a bolnavilor și stării capacității lor de muncă.

Pacienții clasati la grupa I a capacității de muncă prelungeau activitatea zilnică profesională. Au fost interzise doar activități în condiții meteorologice nefavorabile, contact cu substanțe toxice.

La 27 din 31 bolnavi cu AB persistent moderat limitarea capacității de muncă (moderată și pronunțată) într-un șir de cazuri a dus la reducerea vitalității. Din 18 bolnavi cu reducere moderată a capacității de muncă, la 7 – posibilitățile de muncă fizică într-o zi lucrătoare deplină au fost limitate și nu corespundea consumului de energie activităților îndeplinite. La 3 din 7 bolnavi a fost stabilită grupa III, la 4 – grupă II de invaliditate.

La 11 pacienți consumul energetic permis în munca efectuată nu depășea sarcina admisă. Valoarea energetică a activității profesionale (asistentă medicală, administrator, student, paznic) corespundea posibilităților energetice a pacienților, continuând astfel activitatea în domeniul respectiv.

Din 9 pacienți cu reducerea pronunțată a activității de muncă, 4 au avut volumul moderat de activitate zilnică dăunătoare pentru organism și a permis continuarea activității profesionale (asistentă medicală, croitoreasă, programist, administrator), la 3 din ei a fost stabilit gradul II de invaliditate, 2 – au necesitat protecție socială.

În rezultatul cercetărilor efectuate a fost stabilit, că mai mult de jumătate (61,3%) de pacienți cu AB persistent moderat erau capabili de a continua să muncească fără daune pentru sănătate. La 12 bolnavi (38,7%) evoluția AB a dus la perturbări stabile de sănătate, care ulterior a determinat limitarea vitalității. La 10 din 12 pacienți a fost stabilită grupa II-III de invaliditate, iar 2 – au avut necesitate în protecție socială.

### Concluzie

Estimarea toleranței la efort fizic, efectuată la 31 bolnavi cu AB persistent moderat, a depistat la 58,1% bolnavi reducerea moderată a capacității de muncă, la 29% – o reducere pronunțată, iar 12,9% au fost apti de muncă. Stratificarea statutului fizic a pacienților cu AB persistent moderat ne-a permis, de a determina cantitativ posibilitățile de muncă a pacienților, prin stabilirea sarcinii de energie permisibile. Mai mult de jumătate de pacienți (61,3%) au fost apti de muncă și

erau în stare să prelungească activitatea profesională. La 38,7% evoluția AB a dus la limitarea activității vitale, la 10 din 12 a fost stabilit grad de invaliditate, iar 2 – au avut necesitate de protecție socială.

#### Bibliografie selectivă

1. Botnaru V. *Astmul bronșic*. Pneumologie. // Chișinău, 2009; 307-350.
2. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. // The GINA, 2009; 92 p.
3. Емельянов А.В., Черняк Б.А., Княжеская Н.Т. и соавт. *Бронхиальная астма. Пульмонология. Национальное руководство*. // Москва, 2009; 375-404.
4. Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. // Москва, 2001; 143.
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriana J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16; 802-807.
6. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. <http://www.who.int/classifications/icf/site/icftemplate.cfm>.
7. Критерии трудоустройства при хронических неспецифических заболеваниях лёгких (Методические рекомендации). Днепропетровск, 1986, 42 с.

#### Rezumat

Estimarea toleranței la efort fizic, efectuată la 31 de bolnavi cu AB persistent moderat, a depistat la 58,1% bolnavi reducerea moderată a capacității de muncă, la 29% – o reducere pronunțată, iar 12,9% au fost apti de muncă. Stratificarea statutului fizic a pacienților cu AB persistent moderat ne-a permis, de a determina cantitativ posibilitățile de muncă a pacienților, prin stabilirea sarcinii de energie permisibilă. Mai mult de jumătate de pacienți (61,3%) au fost apti de muncă și erau în stare să prelungească activitatea profesională. La 38,7% evoluția AB a dus la limitarea activității vitale, la 10 din 12 a fost stabilit grad de invaliditate, iar 2 – au avut necesitate de protecție socială.

#### Summary

##### The physical work capacity evaluation in patients with persistent moderate bronchial asthma

The physical effort tolerance test performed in 31 patients with persistent moderate bronchial asthma revealed moderate reduction of capacity to work activity in 58,1% cases, in 29% patients – considerable reduction and 12,9% remain completely able to work. The physical status stratification, obtained during this study, permit us to establish the permissible energetic consumption, and determine the patients capacity to work. More than half of patients (61,3%) were able to work and sustained their professional activity. In 38,7% of patients bronchial asthma evolution contributed to limitation of vital activity, in 10 from 12 patients were installed invalid group, and in 2 – there were determined the necessity of social protection.

## PARTICULARITĂȚILE CALITATIVE A DISPNEEI LA BOLNAVII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ ȘI ASTM BRONȘIC

S. Pisarenco, Diana Condrațchi

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

Dispneea prezintă o manifestare importantă a patologiilor pulmonare, care se caracterizează printr-un disconfort subiectiv al respirației, ce nu posedă o localizare anatomică anumită. Pentru caracterizarea dispneei, de regulă, se utilizează metode cantitative de apreciere a ei, de exemplu Chestionarul Societății Științifice Medicale din Marea Britanie (scala Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale – o modificare a scalei Fletcher) [7], scala Borg [3], ce permite evaluarea dispneei în puncte, este pe larg utilizată în timpul testelor de efort.

P. Simon și autorii [9,10] au propus o metodă de evaluare standardizată a particularităților calitative ale dispneei prin aprecierea dispoziției și comportamentului persoanei bolnave în limitele unui șir de categorii – “clustere a dispoziției”. A fost constatat că, multiple stări patologice ale omului, pot fi asociate cu anumite clustere, depistarea și aprecierea lor poate fi utilă în determinarea mecanismului patogenetic predominant al dispneei (pulmonară, cardiacă etc.) [1,2,4,5,6,8,11].

**Scopul.** Depistarea și aprecierea particularităților calitative a dispneei la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) și astm bronșic (AB).

**Material și metode.** Au fost examinați 45 de bolnavi cu patologii bronhoobstructive ale aparatului respirator (BPCO și AB) divizați în 2 grupe. În primul grup au fost incluși 30 bolnavi cu BPCO cu vârsta cuprinsă de la 38 până la 62 ani, inclusiv 26 bărbați și 4 femei. Diagnosticul BPCO a fost stabilit în conformitate cu recomandările Strategiei Globale de Diagnostic, Tratament și Profilaxie a BPCO, (GOLD, revizia 2010). Primul grup au alcătuit 6 bolnavi cu BPCO evoluție ușoară, 12 – BPCO evoluție moderată, 10 – BPCO evoluție severă și 2 cu BPCO evoluție foarte severă. Grupul doi a fost reprezentat de 15 pacienți cu astm bronșic persistent cu vârsta cuprinsă între 22 și 58 ani, inclusiv 6 bărbați și 9 femei. Diagnosticul AB a fost stabilit în conformitate cu recomandările Strategiei Globale de Diagnostic și Diagnostic al astmului (GINA, revizia 2010). În grup au fost incluși 2 bolnavi cu AB persistent ușor, 9 – AB persistent moderat și 4 bolnavi cu AB persistent sever.

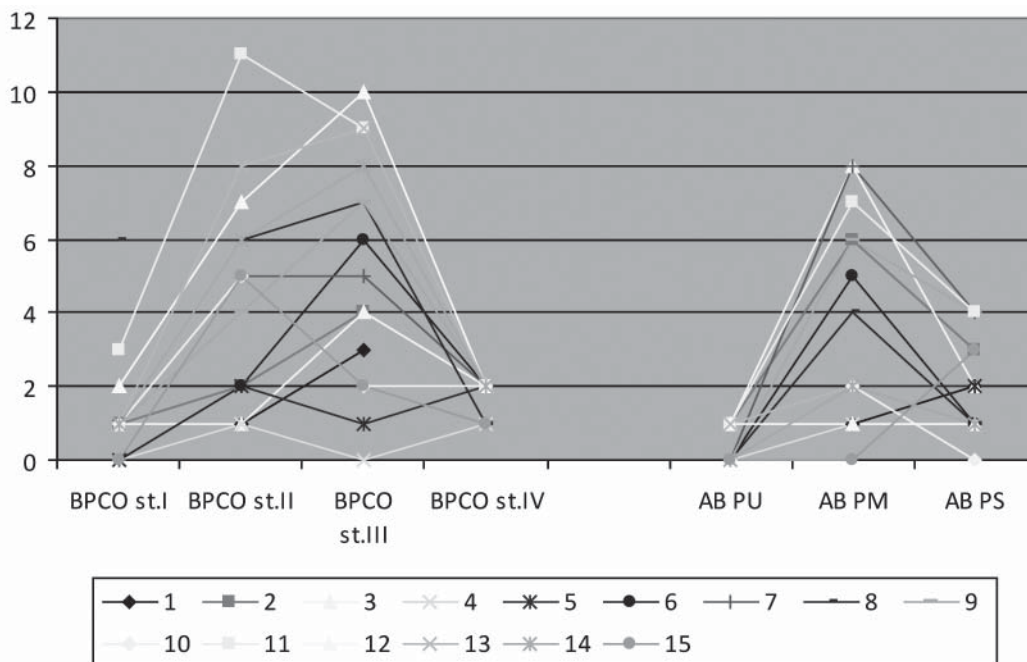


Diagrama 1. Particularitățile calitative a dispneei în raport cu severitatea BPCO și AB<sup>1</sup>.

Descrierea calitativă a percepției dispneei a fost efectuată cu ajutorul chestionarului adoptat “limbajul dispneei” [9]. Pacienților li s-a propus o listă din 15 fraze standard – percepții ai dispneei, din care au fost rugați să selecteze cele mai corespunzătoare variante a senzațiilor sau percepțiilor dispneei.

**Rezultatele și discuții.** Din numărul total de bolnavi percepțiile dispneei ca „sint că respirația mea este mai rapidă” au remarcat 8 (17,7%) persoane, „nu pot expira până la urmă” - 21 (46,6%), „inspir aer cu greu” - 18 (40%), „respirația mea este superficială” - 5 (11,1%), „îmi sint pieptul încordat” - 10 (22,2%), „pieptul îmi este contractat” - 16 (35,5%), „respir cu greu” - 25 (55,5%), „sint că respir mai des” - 22 (48,8%), „respirația mea necesită muncă” - 23 (51,1%), „trebuie să depun efort pentru a respira” - 12 (26,6%), „sint că nu-mi ajunge aer” - 37 (82,2%), „îmi sint respirația tăiată” - 24 (53,3%), „nu pot inspira destul aer” - 24 (53,3%), „sint că mă asfixiez” - 21 (46,6%), „sint că mă sufoc” - 12 (26,6%) persoane.

În grupul bolnavilor cu BPCO percepțiile dispneei ca: „sint că respirația mea este mai rapidă” au remarcat 5 (16,6%) bolnavi, „nu pot expira până la urmă” - 11 (36,6%) bolnavi, „inspir aer cu greu” - 8 (26,6%), „respirația mea este superficială” - 2 (6,6%), „îmi sint pieptul încordat” - 5 (16,6%), „pieptul îmi este contractat” - 10 (33,3%), „respir cu greu” - 13

(43,3%), „sint că respir mai des” - 17 (56,6%), „respirația mea necesită muncă” - 13 (43,3%), „trebuie să depun efort pentru a respira” - 10 (33,3%), „sint că nu-mi ajunge aer” - 25 (83,3%), „îmi sint respirația tăiată” - 21 (70%), „nu pot inspira destul aer” - 20 (66,6%), „sint că mă asfixiez” - 18 (60%), „sint că mă sufoc” - 9 (30%) bolnavi.

Particularitățile calitative a dispneei la bolnavii cu BPCO în raport cu severitatea maladiei sunt prezentate în diagrama 1.

Printre bolnavii cu AB, dispnea a fost descrisă ca: „sint că respirația mea este mai rapidă” au remarcat 3 (20%) bolnavi, „nu pot expira până la urmă” - 10 (66,6%) bolnavi, „inspir aer cu greu” - 11 (73,3%), „respirația mea este superficială” - 3 (20%), „îmi sint pieptul încordat” - 5 (33,3%), „pieptul îmi este contractat” - 6 (40%), „respir cu greu” - 12 (80%), „sint că respir mai des” - 5 (33,3%), „respirația mea necesită muncă” - 10 (66,6%), „trebuie să depun efort pentru a respira” - 2 (13,3%), „sint că nu-mi ajunge aer” - 12 (80%), „îmi sint respirația tăiată” - 3 (20%), „nu pot inspira destul aer” - 4 (26,6%), „sint că mă asfixiez” - 3 (20%), „sint că mă sufoc” - 3 (20%) bolnavi.

Particularitățile calitative a dispneei la bolnavii cu AB în raport cu severitatea maladiei sunt prezentate în diagrama 1.

Senzațiile dispneei, descrise cu ajutorul a 15 fraze

<sup>1</sup> Notă: rezultatele sunt prezentate în conformitate cu 15 fraze standard – senzații a dispneei, propuse pentru bolnavi.



standard au fost unite în grupe (clastere) după particularitățile calitative, unde „frecvența” corespunde frazei „simt că respirația mea este mai rapidă”, „expirul” corespunde frazei „nu pot expira până la urmă”, „respirație superficială” corespunde frazelor „inspir aer cu greu”, „respirația mea este superficială”, „contractia” corespunde frazelor „îmi simt pieptul încordat”, „pieptul îmi este contractat”, „greutatea” corespunde frazelor „respir cu greu”, „simt că respir mai des”, „munca” corespunde frazelor „respirația mea necesită muncă”, „trebuie să depun efort pentru a respira”, „insuficiența de aer” corespunde frazelor „simt că nu-mi ajunge aer”, „simt respirație tăiată”, „nu pot inspira destul aer”, „sufocare” corespunde frazelor „simt că mă asfixiez”, „simt că mă sufoc”.

Studierea repartizării senzațiilor dispneei la bolnavii cu BPCO și AB după clastere a pus în evidență faptul că, la bolnavii cu patologie bronhoobstructivă cel mai frecvent s-au întâlnit clasterele (în ordine descrescândă): „insuficiență de aer”, „greutate”, „muncă”, „sufocare”, „contractie”, „expir”, „respirație superficială” (tab. 1).

În grupul bolnavilor cu BPCO senzațiile clasterului „frecvența” au menționat 4 persoane (16,6%), „expir” – 11 persoane (36,6%), „respirație superficială” – 8 (26,6%), „contractie” – 12 (40%), „greutate” – 25 (83,3%), „muncă” – 19 (63,3%), „insuficiență de

aer” – 26 (86,6%), „sufocare” – 24 (80%) persoane. În general, printre bolnavii cu BPCO au predominat senzațiile de insuficiență de aer, senzație de sufocare, disconfort, senzații neplăcute în cutia toracică („greutate în cutia toracică”) (tab. 1).

Totodată, cum reiese din datele tabelului 2, în subgrupul bolnavilor cu BPCO evoluție ușoară, au predominat așa senzații ca: „greutate în cutia toracică”, senzații de muncă intensă, suplimentară în timpul respirației, senzații de insuficiență de aer. În subgrupul bolnavilor cu BPCO evoluție moderată, în afară de acuze menționate în subgrupul bolnavilor cu BPCO evoluție ușoară, la fel s-au înregistrat acuze la senzații de sufocare („simt că mă sufoc”, „simt că mă asfixiez”). De asemenea, s-a observat o tendință spre apariția acuzelor referitor la nesatisfacția de expir („nu pot expira până la urmă”, „nu pot expira destul”).

Subgrupul bolnavilor cu BPCO evoluție severă cuprind acuzele din toate clasterele.

În grupul bolnavilor cu AB senzațiile clasterului „frecvența” au menționat 3 persoane (20%), „expir” – 10 persoane (66,6%), „respirație superficială” – 11 (73,3%), „contractie” – 10 (66,6%), „greutate” – 13 (86,6%), „insuficiență de aer” – 12 (80%), „sufocare” – 5 (33,3%) persoane. În acest grup au predominat clasterele (în ordine descrescândă): senzație de sufo-

Tabelul 1

**Repartizarea senzațiilor dispneei după clastere la bolnavii cu BPCO și AB**

Denumirea clasterului	Total bolnavi (n=45)	Inclusiv	
		BPCO (n=30)	AB (n=15)
Frecvența	7 (15,6%)	4 (16,65%)	3 (20%)
Expir	21 (46,7%)	11 (36,6%)	10 (66,6%)
Respirație superficială	19 (42,2%)	8 (26,6%)	11 (73,3%)
Contractie	22 (48,9%)	12 (40%)	10 (66,6%)
Greutate	38 (84,4%)	25 (83,3%)	13 (86,6%)
Muncă	30 (66,7%)	19 (63,3%)	11 (73,3%)
Insuficiență de aer	38 (84,4%)	26 (86,6%)	12 (80%)
Sufocare	29 (64,4%)	24 (80%)	5 (33,3%)

Tabelul 2

**Repartizarea senzațiilor dispneei la bolnavii cu BPCO și AB după gradul de severitate**

Denumirea clasterului	BPCO ușoară (n=6)	BPCO moderată (n=12)	BPCO severă (n=10)	AB ușor (n=2)	AB moderat (n=9)	AB sever (n=4)
Frecvența	–	1	3	–	1	2
Expir	1	4	4	1	6	3
Respirație superficială	1	2	4	1	8	3
Contractie	–	3	6	1	6	3
Greutate	3	11	9	–	9	4
Muncă	3	8	8	–	7	4
Insuficiență de aer	3	11	10	1	7	4
Sufocare	2	10	10	–	2	3

care, greutate în cutia toracică, senzația de contracție a cutiei toracice, senzație de muncă în timpul respirației, nesatisfacția de expir și dereglarea ritmului respirației („respirație accelerată”) (tab. 1).

Totodată, cum reiese din datele tabelului 2, în subgrupul bolnavilor cu AB evoluție ușoară, la jumătate din bolnavi a fost observate acuzele la nesatisfacția de expir, respirație superficială, senzații de comprimare sau contracție în cutia toracică, insuficiență de aer. În subgrupul bolnavilor cu AB evoluție moderată toți bolnavii au menționat senzații de respirație superficială, senzație de muncă în timpul respirației, insuficiență de aer, nesatisfacția de expir, parțial pacienții au menționat acuze la senzație de sufocare și un singur pacient a menționat dereglarea ritmului respirației („respirație accelerată”).

În subgrupul bolnavilor cu AB evoluție severă, au fost notate răspunsuri ce includ toate clusterele. Toți bolnavii au menționat senzații de greutate în cutia toracică, muncă în timpul respirației, senzație de insuficiență de aer, trei pătrimi din bolnavi au constatat așa senzații ca: nesatisfacția de expir, respirație superficială, contracție, comprimare în cutia toracică, senzație de sufocare; jumătate din pacienți au menționat acuze cu referire la frecvența mișcărilor respiratorii („frecvența respirațiilor”).

Respirația disfuncțională la bolnavii cu BPCO și AB este asociată cu mai mult de o senzație calitativă. Pentru fiecare din aceste maladii este caracteristic un set unic de senzații calitative, capabil să reflecte indirect mecanismele de dezvoltare a disfuncțiilor respiratorii. Așadar, în AB persistent, dispnea inițial se manifestă ca senzație de comprimare, contracție în piept. Acest fapt este remarcat în grupul bolnavilor cu AB evoluție ușoară și nu este menționat printre bolnavii cu BPCO evoluție ușoară. Pe măsura agravării bronhoobstrucției din cauza oboselii musculaturii respiratorii pacienții menționează acuze la greutate în timpul respirației. Ulterior, din cauza dezvoltării hiperinflației pulmonare la bolnavii cu AB apar acuze la respirație superficială.

În comparație cu bolnavii de AB, la cei cu BPCO un rol esențial în patogenia dispneei este atribuit hiperinflației, dar nu și îngustării bronhiilor. Bolnavii acuză la senzație de greutate în timpul respirației, fenomen deja observat în subgrupul bolnavilor cu BPCO evoluție ușoară și nu este caracteristic pentru bolnavii cu AB evoluție ușoară, la fel și senzația de insuficiență de aer. Pacienții acuză la senzații de dispnee la efort fizic, ce nu se observă în subgrupul bolnavilor cu AB ușor și rar se constată la bolnavii cu AB moderat și sever.

Considerând că bolnavii de AB și BPCO în stadii avansate suferă de insuficiență cardiacă, absolut toți

pacienții au menționat senzație de insuficiență de aer – cluster caracteristic pentru insuficiență circulatorie cronică. Cu progresarea severității AB și BPCO crește și numărul bolnavilor cu acuze la insatisfacția de ritmul respirației, precum că respirația devine frecventă, accelerată. În baza senzațiilor descrise stă și oboseala musculaturii respiratorii și diminuarea elasticității țesutului pulmonar în rezultatul stazei sanguine și edemului spațiului interstițial, iar uneori și compresia pulmonilor din cauza ascitei asociate.

Stratificarea bolnavilor în raport cu senzațiile calitative a dispneei, poate fi aplicată în optimizarea diagnosticului și tratamentului patologiei bronho-obstructive. Așa, la bolnavii cu BPCO și insuficiență cardiacă de stază, descrierea calitativă a dispneei permite precizarea patologiei, care depune mai mare impact în disconfortul respirației bolnavului, determinarea aportului rațional pentru ameliorarea acestei stări. Descrierea calitativă a dispneei poate contribui la realizarea obiectivă a expertizei medico-sociale la bolnavii cu AB și BPCO.

#### Concluzie

Respirația disfuncțională la bolnavii cu BPCO și AB este asociată cu mai mult de o senzație calitativă. Pentru fiecare din aceste maladii este caracteristic un set unic de senzații calitative, capabil să reflecte indirect mecanismele de dezvoltare a disfuncțiilor respiratorii. Stratificarea bolnavilor în raport cu senzațiile calitative a dispneei, poate fi aplicată în optimizarea diagnosticului și tratamentului patologiei bronho-obstructive. Descrierea calitativă a dispneei poate contribui la realizarea obiectivă a expertizei medico-sociale la bolnavii cu AB și BPCO.

#### Bibliografie selectivă

1. Adelaide SC., Suzanne CL., et al. *Descriptors of dyspnea by patients with chronic obstructive pulmonary disease versus congestive heart failure*. Heart and lung. 2003, 102-110.
2. Andreas L., Susanne B., Sibylle P., Karin T., Stephan SH., Helgo M. *Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea*. In: Chest. 2007, vol.13, 141-147.
3. Bestall JC., Paul EA., Garrod R., Garnham R., Jones PW., Wedzicha JA.. *Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax. 1999, Jul; vol.54, 581-586.
4. Binazzi B., Duranti R., Scano G., Coli C., et al. *Is There a Link Between the Qualitative Descriptors and the Quantitative Perception of Dyspnea in Asthma?* Chest. 2006, vol.130, 436-441.
5. Deepak A., Prasanta RM., Anup KS. *Language of Breathlessness: Confounding Factors and Clinical Implications*. In: Chest. 2009, vol. 135;1112.
6. Donald AM., et al. *Are You Fluent in the Language of Dyspnea?* In: Chest. 2008, vol.134, 476-477.

7. Fletcher CM., Elmes PC., Fairbairn MB., et al. *The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population*. In: *British Medical Journal*. 1959, vol.2, 257-266.

8. Marie W., Paul C., Timothy O., John P. *Affective Descriptors of the Sensation of Breathlessness Are More Highly Associated With Severity of Impairment Than Physical Descriptors in People With COPD*. In: *Chest*. 2010, vol.138, 315-322.

9. Simon PM., Schwartzstein RM., Weiss JW., Fencel V., Teghtsoonian M., Weinberger SE., Charles A. *Distinct types of dyspnea in patients with shortness of breath*. In: *The American Review of Respiratory Disease*. 1990, vol.142, 1009-1014.

10. Simon PM., Schwartzstein RM., Weiss JW., Lahive K., Fencel V., Teghtsoonian M., Weinberger SE. *Distinct sensations of breathlessness induced in normal volunteers*. In: *The American Review of Respiratory Disease*. 1989, vol. 140, 1021-1027.

11. Чучалин А.Г. *PMЖ*. 2004, T.12, №21, с. 1173-1182.

### Rezumat

Pacienții cu AB și BPCO au fost examinați cu ajutorul chestionarului „limbajul dispneei”, alcătuit din 15 fraze standard. Ei au fost rugați să selecteze cele mai corespunzătoare variante a senzațiilor dispneei. S-a stabilit că pentru fiecare din aceste maladii este caracteristic un set de senzații calitative, care reflectă indirect mecanismele de dezvoltare a disfuncțiilor respiratorii. Stratificarea bolnavilor în raport cu „limbajul dispneei” poate fi utilă în optimizarea diagnosticului și tratamentului.

### Summary

#### Qualitative particularities of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Patients with asthma and COPD were examined with the questionnaire “dyspnea language” consisting of 15 standard phrases. They were asked to select the appropriate version of dyspnea sensations. It was determined that for each of these diseases a unique set of qualitative sensations is characteristic, what indirectly reflects the mechanisms of development of respiratory dysfunction. Stratification of patients in relation to “language of dyspnea” may be useful in optimizing diagnosis and treatment.

## EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

*Aliona David*

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este o maladie caracterizată prin limitarea fluxului de

aer care nu este complet reversibilă. Limitarea fluxului de aer este de obicei progresivă și asociată cu un răspuns anormal inflamator al plămînilor la particulele nocive sau gaze [12,18,9,5,10,11], cu dezvoltarea și evoluția insuficienței respiratorii cronice și acțiuni sistemice ale maladii asupra întregului organism [1,18,22]. BPCO reprezintă o cauză majoră de morbiditate cronică și mortalitate [17,18]. Prevalența BPCO în toate grupele de vîrstă este de aproximativ 1%, iar la persoanele peste 40 de ani, aceasta poate ajunge la 10% sau mai mult [5]. Progresarea de tulburări ale ventilației pulmonare conduce la apariția și progresarea simptomelor ale BPCO așa ca dificultăți de respirație, tuse, expectorația cronică. Agravarea cărora limitează în mod semnificativ capacitatea pacienților de a trăi o viață deplină: se reduce toleranța la efort, iar ulterior și în activitățile de zi cu zi, provocînd un sentiment constant de deficiență asociat cu senzația de frică de sufocare, de dependență de droguri sau anumite condiții de viață. Potrivit unui sondaj al pacienților cu BPCO viața lor este legată de o teamă constantă și anxietate. Toate acestea reduc semnificativ calitatea vieții pacienților [4, 24, 25].

Pe lângă metodele tradiționale de apreciere a funcției pulmonare și a indicatorilor de laborator ai inflamației cronice, în BPCO e necesar examinarea sănătății fizice, psihice, activității sociale, bunăstării generale și a altor indicatori ai calității de viață, la fel influența bolii și tratamentului asupra acestor indicatori. În pulmonologie, în activitatea zilnică se folosesc o varietate de teste de evaluare a pacienților cu BPCO, dar nici una dintre aceste metode nu poate da o estimare integrantă a modului cum BPCO modifică starea de spirit și viața de zi cu zi a pacientului, inclusiv sfera fizică, emoțională, intelectuală ale activității umane. Termenul de „calitatea vieții” deja face parte din terminologia medicală și frecvent se utilizează în practica clinică și cercetările științifice [15, 20]. Ținînd cont că BPCO reprezintă o problemă medicală, socială și economică ne înregistrînd pînă acum o tendință de ameliorare [3, 23], inclusiv și în Moldova, ne-am propus să evaluăm calitatea vieții pacienților cu BPCO. Pentru aceasta am măsurat calitatea de viață la pacienții cu BPCO cu ajutorul chestionarului SF-36 [2, 6, 7, 13, 17, 24], evidențiind dependența acestora de gradul de severitate a BPCO.

Chestionarul Medical Outcomes Study Short Form 36, autorul căruia este J.E. Ware și coaut (1988), este un instrument proiectat pentru auto-administrație, este o măsură formă scurtă a stării de sănătate generice în populația generală. Scalele cuprinse în SF-36 sunt sensibile la manifestările clinice de importanță medicală (funcția fizică) și globale psihiatrice (de sănătatea mintală) [2, 7]. Este sensibilă la pier-

derea ușoară funcțional relevantă pentru viața independentă (Anderson 1996) și „poate detecta niveluri mai ridicate de funcționarea fizică de zi cu zi care ar permite o identificare în gamă mai largă” (Anderson 1996). SF-36 este capabil de a detecta nivele scăzute de sănătate (Mangal 1992).

**Obiectiv.** A evalua calitatea vieții la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă și a determina dinamica modificărilor indicilor calității de viață în dependență de gravitatea bolii.

**Materiale și metode.** Au fost incluși în studiu 179 de pacienți: 27 pacienți cu bronșită cronică simplă (BCS) și 152 pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. Din ei 163 (91,1%) constituiau bărbați și 16 (8,9%) femei, cu vârste cuprinse între 40 și 81 ani, vârsta medie fiind  $59,5 \pm 0,65$  ani. Pacienții au fost repartizați pe loturi, conform gravității bolii: lotul I- a cuprins 27 pacienți cu bronșită cronică simplă (26 bărbați (96,3%) și o femeie (3,7%), cu vârste cuprinse între 40 și 64 ani, (vârsta medie egală cu  $47,48 \pm 1,46$  ani); lotul II- 31 pacienți cu BPCO ușor (22 bărbați (71,0%) și 9 femei (29,0%), cu vârste cuprinse între 41 și 70 ani, (vârsta medie a fost  $54,74 \pm 1,08$  ani); lotul III- 52 pacienți cu BPCO moderat (46 bărbați (88,5%) și 6 femei (11,5%), cu vârste cuprinse între 41 și 81 ani, (vârsta medie a fost  $56,73 \pm 1,11$  ani), lotul IV- 38 pacienți cu BPCO sever (100% bărbați), vârsta variind între 50 și 78 ani, (vârsta medie a fost  $57,03 \pm 1,48$  ani); lotul V- 31 pacienți cu BPCO foarte sever (100% bărbați) cu vârsta de la 48 la 80 ani, (vârsta medie constituind  $59,81 \pm 1,53$  ani). Diagnosticul de BPCO a fost stabilit în baza criteriilor GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2008) și ATS/ERS, 2004, având la bază criteriile clinice (prezența tusei cronice, producția de spută și dispneea de efort), funcționale (prezența obstrucției bronșice ireversibile sau parțial reversibile, confirmată prin spirometrie  $-VEMS \geq 80\%$  din valoarea teoretică și  $VEMS/CVP < 70\%$ ) și istoric de expunere la factori de risc. Suplimentar s-a evaluat calitatea vieții la un grup de control în care au intrat 20 de persoane fără BPCO, condiționat sănătoase (17 bărbați și 3 femei) cu vârste cuprinse între 50 și 68 ani, vârsta medie fiind  $59,9 \pm 1,24$  ani.

Ca metodă de apreciere a calității vieții a fost utilizat chestionarul forma scurtă Medical Outcomes Study Short Form (SF-36). Anchetă include 36 de întrebări, care oglindesc 8 indicatori ai sănătății: funcționarea fizică, activitatea socială, gradul de delimitare fizică și socială, sănătatea psihică, vitalitatea, durerea, sănătatea generală. Această anchetă dă posibilitatea aprecierii cantitativă a calității vieții după indicatorii enumărați [2,13]. Chestionarea s-a realizat prin metoda de interviu. Datele obținute au fost prelucrate statistic luând în calcul diferențele de fiabilitate.

**Rezultate și discuții.** La chestionarii practic sănătoși s-a apreciat o activitate fizică înaltă (tab.1). Indicatorii apropiați de cei maximali s-au obținut la scala problemelor cauzate de afecțiunile fizice și la indicatorii scalei problemelor cauzate de stări emoționale. Tot în această grupă s-a constatat o receptivitate joasă a senzațiilor de durere. Scala funcționalității sociale a evidențiat o capacitate emoțională și fizică suficientă pentru comunicare cu alți oameni. Indicatorii scalei de vitalitate și ai sănătății mintale constituiau  $70 \pm 2,8$  și  $72 \pm 2,1$  corespunzător. Ceva mai jos a fost apreciată scala sănătății generale. Starea generală a chestionaților sănătoși în comparație cu un an în urmă a rămas constantă, ce ne dovedește indicatorul corespunzător cu  $51,25 \pm 2,85$  puncte.

Calitatea vieții bolnavilor cu BPCO în comparație cu cei sănătoși s-a dovedit a fi cu mult inferioară la toate cele 8 domenii (tab.1) Se constată o proporționalitate directă între gravitatea bolii și nivelul de reducere a calității vieții. Cu excepția pacienților din grupa de risc pentru BPCO, a celor cu bronșită cronică simplă, la care conform majorității scalelor nu s-au apreciat deosebiri semnificative cu a celor din grupa de control iar „activitatea fizică” chiar o depășea pe cea a chestionaților din grupa de control. Aceasta denotă că acești pacienți la momentul anchetării nu erau limitați în activitatea lor cotidiană din cauza problemelor fizice, emoționale, durere, ce le permiteu să păstreze o activitate socială înaltă. Fapt dovedit prin indicatorii componentului fizic al sănătății ( $PH=52.9 \pm 0.9$ ) și componentului psihic al sănătății ( $MH=46.3 \pm 1.1$ ) a pacienților din grupa de risc pentru BPCO, comparativ cu chestionarii practic sănătoși ( $PH=54.3 \pm 0.6$ ;  $MH=51.7 \pm 1.0$ ), deși starea generală a acestor pacienți în comparație cu un an în urmă suferă ne semnificativ, exprimată prin diminuarea indicatorului corespunzător, egal cu  $40,74 \pm 3,3$  puncte. O scădere a calității vieții se observă pe măsura progresării BPCO. Chiar la bolnavii cu BPCO ușor constatăm tendința de diminuare a indicatorilor ce caracterizează calitatea vieții. În acest lot cel mai mult s-au micșorat indicatorii scalei „sănătății generale” (GH), cea a „funcționalității fizice” (PF) și cea a vitalității (VT) în comparație cu cei din lotul oamenilor sănătoși și cu cei din grupa de risc. O diminuare ne semnificativă se constată la indicatorii domeniului „rolului fizic” (RP) și cel al „rolului emoțional” (RE), cât și indicatorul scalei funcționalității sociale (SF) ce ne vorbește despre faptul că acești pacienți și-au păstrat activitatea lor socială.

Afectarea manifestă a calității de viață devine semnificativă pe măsura evoluției bolii cu micșorarea indicatorilor la toate scalele începând cu BPCO de

gravitate medie, cu păstrarea acestei tendințe pe măsura progresării BPCO. Conform majorității indicatorilor calitatea vieții la pacienții cu BPCO de gravitate medie în comparație cu calitatea vieții respondenților din grupa oamenilor sănătoși și a pacienților cu BPCO ușor a fost semnificativ scăzută. Important a diminuat indicatorii ce caracterizează activitatea fizică așa ca „funcționalitatea fizică” (PF), a scalei ”problemelor cauzate de afecțiunile fizice” (RP) corespunzător la pacienții cu BPCO de gravitate medie comparativ cu pacienții cu BPCO ușor. Astfel, indicele statutului fizic din acest lot (PH=37,4±0,6) este mai mic decât cel din grupa pacienților cu BPCO ușor (PH=46,4±0,8). Acestor autoevaluări corespunde și diminuarea indicatorilor domeniului ”vitalitate”(VT), ce reflectă perceperea puterii și dorinței de viață. Un declin mai puțin spectaculos s-a obținut la scala de ”sănătate generală” (GH) și la scala „durerii somatice” (BP) pentru pacienții cu BPCO de gravitate medie. Toate acestea dovedesc mai mult majorarea esențială a problemelor fizice în activitatea cotidiană, delimitate de sănătate. Statutul psihosocial în cadrul BPCO de gravitate medie (MH=37,4±0,8) nu diferă semnificativ cu cel al pacienților cu BPCO ușor (MH=42±1,2), cu excepția domeniului ”rolul emoțional” (RE), care a cunoscut o diminuare substanțială. Cel mai neesențial s-a modificat scala „sănătății psihice”(MH), ce reflectă sfera mintală. Astfel, în BPCO de gravitate medie se constată delimitarea considerabilă a activităților cotidiene determinate de scăderea funcției fizice (PF), rolu-

lui fizic (RP) și a activității sociale (SF), cu majorarea problemelor de ordin emoțional (RE).

La bolnavii cu BPCO sever constatăm tendința descendentă de scădere a calității vieții. În acest stadiu al bolii, spre deosebire de cele anterioare, se constată o micșorare certă a tuturor indicatorilor scalelor calității vieții. În cadrul BPCO-ului sever se determină o diminuare atât cantitativă cât și calitativă a indicatorilor de calitate de viață, inclusiv în comparație cu BPCO de gravitate medie. În acest stadiu al bolii are loc mărirea numărului domeniilor afectate considerabil, ce indică o implicare mai largă în boală atât a statutului fizic al sănătății (PH=34,3±0,7), cât și celui psihosocial (MH=37,3±1,1). Aici se constată o scădere certă a indicatorului ”vitalitate”(VT). Aceasta indică că la acești bolnavi pe lângă dificultățile enumerate anterior de scădere a funcției fizice (PF), rolului fizic (RP) și a activității sociale (SF), cu majorarea problemelor de ordin emoțional (RE), se accentuează problema de disconfort interior, adică aceștea, comparativ cu chestionării din loturile de mai sus, și-au pierdut din vigoare, din poftă de viață, din dinamism.

În cadrul BPCO foarte sever are loc diminuarea maximală a tuturor indicatorilor calității vieții, atât a celor ce reflectă statutul fizic (PH=30,09±0,87 puncte) cât și statul psihosocial (MH= 35,84±1,27 puncte). Impactul maxim al bolii constatăm asupra așa indicatori ca „funcționalitatea fizică” (PF), a activității sociale (SF) și cel al vitalității, cu repercursiuni cele mai severe de deteriorare a calității vieții legată de sănă-

Tabelul 1

**Indicatorii calității vieții (SF-36) la bolnavii cu BPCO**

Scala	PF	RP	BP	SF	MH	RE	GH	VT
Grupa control	90,7± 1,9	96,3± 2,1	86,9± 1,6	94,4± 2,1	70± 2,8	93,3± 3,1	72± 1,8	77± 2,1
BCS (1)	93,8± 1,1	75,9± 6,5	82,3± 1,9	90,7± 2,2	58,5± 1,7*	79± 6,9	60,9± 1,7**	70,5± 1,6
BPCO st.I (2)	71,1± 2,4**	62,1± 7,7*	81,8± 2,1	81,0± 2,7*	52,0± 2,0**	63,4± 7,4*	42,5± 1,2**	50,6± 2,0**
BPCO st.III (3)	47,3± 2,0**	25,4± 4,8**	66,8± 2,5**	63,9± 2,9**	47,0± 1,6**	30,1± 4,9**	33,2± 1,5**	39,8± 1,0**
BPCO St.III (4)	36,7± 1,9**	21,7± 5,9**	62,0± 2,9**	59,2± 4,1**	45,1± 1,4**	33,3± 6,6**	31,8± 1,2**	32,1± 1,3**
BPCO St.IV (5)	25,6± 1,6**	15,3± 6,1**	56,2± 3,5**	43,5± 4,5**	44,7± 1,7**	32,2± 7,6**	25,9± 1,7**	23,2± 1,6**
P1-2	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
P2-3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P3-4	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001
P4-5	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001

Notă: \*P<0,01; \*\*P<0,001 în comparație cu grupa de control

tate, prin afectarea activității fizice, sociale și psihice. Tot aici, cel mai mult a deminuat starea generală a pacienților în comparație cu un an în urmă (25 puncte).

La ora actuală necesitatea utilizării aprecierii calității vieții capătă o amploare mai largă [23,19,17]. Interesul manifestat în lumea medicală pentru problemele calității de viață a pacienților cu BPCO este demonstrat prin numărul mare al articolelor pe teme de calitate de viață publicate în ultimii ani [5]. Ultimele cercetări au reflectat dependența dintre gravitatea BPCO și calitatea de viață, arătând că perceperea de către bolnavii a simptomelor sale prin activitatea fizică și mintală a lor în mai multe cazuri e mai justă și precisă, decât datele examinărilor obiective [14]. Într-un șir de studii s-a studiat acțiunea fazei BPCO și a particularităților ei de evoluție asupra calității de viață: astfel, la bolnavii cu acutizări frecvente ale BPCO s-au apreciat indicatori mai mici ai calității vieții [14, 24]. La fel s-a cercetat rolul fumatului în dezvoltarea BPCO și influența lui asupra calității de viață [21]. O răspundere largă a cunoscut studierea calității vieții pentru aprecierea eficacității tratamentului a diverselor preparate medicamentoase, cât și a eficacității măsurilor de reabilitare în BPCO, ce ar da posibilitatea nu numai de a aprecia efectele clinico-farmacologice a preparatelor, dar și optimizarea regimului farmacoterapeutic [8, 9, 24, 16].

Într-un șir de studii a fost dovedită importanța aprecierii parametrilor calității vieții în scop de prognostic pentru viață. Analiza retrospectivă a arătat că pentru Chestionarul SF-36 o importanță de prognostic s-a constatat doar la scala "activitatea fizică" [6]. În studiul Quality of Life Evaluation and Survival Study la fel s-a elucidat că calitatea vieții joasă se asociază cu o mortalitate înaltă. Diferența între indicatorii calității vieții constituind 10 puncte între pacienții cu BPCO decedați pe parcursul anului și cei ce continuau să trăiască.

### Concluzie

La persoanele sănătoase se apreciază indicatori înalți ai calității vieții în baza chestionarului SF-36, pe când calitatea vieții bolnavilor cu BPCO suferă mult prin afectarea posibilităților atât fizice cât și psihemoționale. Afectarea manifestă a calității de viață devine semnificativă pe măsura agravării bolii cu micșorarea indicatorilor la toate scalele începând mai semnificativ cu BPCO de gravitate medie, cu păstrarea acestei tendințe pe măsura progresării bronhopneumopatiei cronice obstructive.

### Bibliografie selectivă

1. Agusti A., Noguera A., Sauleda J. *Systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J. 2003, vol. 21, p. 347-360.

2. Anderson C, Laubscher S, Burns R. *Validation of the Short Form 36 (SF-36) health survey questionnaire among stroke patients*. Stroke, 1996, 27, p.1812-1816.

3. Arzueto A. R, Schaberg T. *Clinician manual on acute exacerbations of chronic bronchitis* – Science Press Ltd., 2003, p. 64.

4. Bourbeau J, Julien M, Maltais F et al. *Reduction of Hospital Utilization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A disease-Specific Self-management Intervention*. Arch Intern Med 2003,163, p. 585-591.

5. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. *Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur. Respir.J. 2006, 27; p.188-207.

6. Domingo-Salvany A.,Lamarca R.et al. *Health-related Quality of Life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary Disease*// Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. vol.166, p.680-685.

7. Donald A., Mahler și John I. Mackowiak *Evaluation of the Short Form -36 item Questionnaire to Measure Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease* CHEST / 107/6, June, 1995, p. 1585-89.

8. Donohue J.,Bateman E. et al. *A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol* // Chest.2002.vol.122. №1, p. 47-55.

9. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis*. Thorax 2004; 59, p. 574-580.

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases*. UPDATED 2009.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO workshop report. Last updated. - 2006. - <http://www.goldcopd.org/>.

12. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Executive Summary.[www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?I=2&I2=1&intId=996](http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?I=2&I2=1&intId=996).Desember 2010.

13. Iustin Lupu *Calitatea vieții în sănătate. Definiții și instrumente de evaluare*. Calitatea vieții, nr.1-2,2006. [www.revistacalitatevietii.ro/2006/CV-1-2-06/7.pdf](http://www.revistacalitatevietii.ro/2006/CV-1-2-06/7.pdf).

14. Katsura H.,Yamada K.,Kida K. *Usefulness of a linear analog scale questionnaire to measure health-related quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease*// J. Amer.Geriatr. Soc. 2003.vol.51, p. 1131-1135.

15. Mannino D. M., Homa D.M. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States,1971-2000*.Morbidity.Mortality.Wkly Rep. 2002; 51; p.1-16.

16. Mahler D.A. *How should health-related quality of life be assessed in patients with chronic obstructive pulmonary disease* // Chest 2000. vol.117, p. 54-57.

17. Mihaila V., Enachescu D., Davila C., Badulescu M. *General Population Norms For Romania using the Short Form36 Health Survei*. QL News Letter. 2001. №26, p. 17-18.

18. Puawels RA, Rabe KF *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Lancet 2004; 364: p. 613-620.

19. Sevenhuysen G.P., Trumble- Waddell J. *A new perspective on quality of life*. J. Clin. Epidemiol. 1997, vol.50, p. 231-232.

20. Sin D.D., Man SF. *Systemic inflammation in COPD skeletal muscle weakness reduced exercise tolerance, and COPD is systemic inflammation the missing link?* Thorax 2006, 61, p. 1-3.

21. Spencer S., Calverley M.A. on behalf of the ISOLDE Study Group. *Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease* // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. vol.163. №1, p. 122-128.

22. Ware J.E. *Measuring patients views: the optimum outcome measure*. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient point of view. BMJ. 1993, vol.306, p. 1429- 1430.

23. Новик А.А., Матвеев С.А. и др. *Оценка качества жизни больного в медицине* Клин. Мед. 2000. №2, с. 10-13.

24. Чучалин А.Г и др. *Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ)*. // Пульмонология. 2006. №5, с. 19-27.

25. Шмелёв Е.И и др. *Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями лёгких* // Пульмонология. 1998. № 2, с. 79-81.

### Rezumat

Calitatea vieții legată de sănătate a pacienților cu ВРСО este mult afectată, cu micșorarea tuturor indicatorilor calității vieții progresiv, proporțional creșterii gravității bolii. Calitatea de viață a pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă s-a evaluat prin utilizarea chestionarului Medical Outcomes Study Short Form (SF-36).

### Summary

#### Evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Health-related quality of life of patients with COPD is more affected, with all the indicators of quality of life decreasing progressively increasing proportion of disease severity. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease was assessed using Short Form questionnaire Medical Outcomes Study (SF-36).

## PARTICULARITĂȚILE GRIPEI AH1N1 COMPLICATĂ CU PNEUMONIE

*Liliana Domete, Aliona David*

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Virusurile reprezintă unul din factorii frecvenți implicați în dezvoltarea pneumoniilor. Pneumonia virală decurge benign, în unele cazuri evoluția ei este gravă, punând viața în pericol.

**Scopul.** Elucidarea particularităților clinice, paraclinice în evoluția pneumoniei virale din gripa AH1N1 cu aprecierea grupelor periclitante.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 67 de pacienți (77,6% femei și 22,4% bărbați), cu vârste cuprinse între 11 și 62 de ani, care au fost consultați în secția consultativă IFP „Chiril Draganiuc” în perioada 11.2009- 02.2010 cu Gripa AH1N1 complicată cu pneumonie, confirmată clinic, epidemiologic, serologic și radiologic.

**Rezultate.** Vârsta pacienților a variat între 11-30 ani în 55,2%; 31-50 ani - 23,9%; peste 51 ani - 20,9%. Pneumonia de gravitate ușoară constatată în 2%, de gravitate medie în 62%, gravă în 36%. În 42% au fost afectate gravidele.

Manifestările clinice au fost: febra 38-39°C în 70%, peste 39°C în 23%; tusea în 95,5%; dispneea în 94%; cefaleea în 89,4%; mialgii în 88,1%; dureri toracice în 53,2%; hemoptizii în 25%; vomă în 20,5%.

Agravarea stării de la debutul bolii a fost în primele 24 de ore în 3%; 2-3 zile în 47%; 4-5 zile în 50%.

Hemograma indica: leucocitoză în 22%; leucopenie în 34%; limfocitoză în 25,4%; limfopenie 43,4%; majorarea VSH în 29,8%. Ureea a depășit valorile normei în 13,4%.

Manifestările radiologice ale pneumoniei virale au fost opacități macronodulare, confluențe, cu afectarea interstițială bilaterală în 70%.

Hipoxemia arterială a fost înregistrată în 84%, cu valori ale SaO<sub>2</sub> sub 90% în 39%. Pneumonia virală s-a complicat cu SDRA în 40%.

În 98% bolnavii au necesitat internare, din care 36% - tratament în STI. Tratamentul antiviral a fost administrat în 88%.

Ameliorare clinico-radiologică a fost înregistrată în 96%, în 5% instalându-se deces.

Factorii predispozanți pentru dezvoltarea pneumoniei virale au constituit sarcina în 63%, comorbidități bronhopulmonare în 23%, cardiovasculare în 4%, tulburările metabolice în 10%.

**Concluzii.** Datele prezentate confirmă dezvoltarea pneumoniei virale mai des la tineri. Grupa de risc fiind gravidele.

Manifestările clinice predominante fiind cele de impregnare infecţioasă și insuficiență respiratorie, însoțite de modificări interstițiale la examenul imagistic.

Tratamentul antiviral a influențat pozitiv prognosticul bolii. Sindromul de detresă respiratorie a fost cauza decesului.

### The particularities of influenza AH1N1 complicated by pneumonia

Liliana Domete, Aliona David

Institute of Phthysiopneumology  
„Chiril Draganiuc”, Chisinau

Viruses are one of the frequent factors implicated in the development of pneumonia.

The viral pneumonia devolves benign but in some cases its development is serious, putting lives in danger.

**Goal.** Elucidation of the clinical and Para clinical aspects in the evolution of influenza AH1N1 viral pneumonia with appreciation of risk groups.

**Materials and methods.** The study included 67 patients (77, 6% women and 22, 4% men), aged between 11 and 62 years, referred to the Institute of Phthysiopneumology “Chiril Draganiuc” in the period 11.2009 – 02. 2010 with AH1N1 influenza complicated by pneumonia, which was confirmed clinically, epidemiologically, serologically and radiologically.

**Results.** The age of patients ranged from 11 to 30 years in 55,2%; between 31-50 years-23,9%, over 51 years -20,9%. The pneumonia of a slight severity was found in 2%, of moderate severity in 62%, severe in 36%. In 42% were affected the pregnant women.

The clinical manifestations were: fever 38-39°C in 70%, over 39°C in 23%; cough in 95,5%; dyspnoea in 94%; headache in 89,4%; myalgia in 88,1%; chest pain in 53,2%; haemoptysis in 25%; vomiting in 20,5%.

The disease worsened from onset within 24 hours in 3%; in 2-3 days in 47%; in 4-5 days in 50%.

The blood analysis showed: leukocytosis in 22%; leukopenia in 34%, lymphocytosis in 25,4%, lymphopenia in 43,4%; higher erythrocyte sedimentation rate in 29,8%. Urea exceeded normal levels in 13,4%.

The radiological manifestations of viral pneumonia were macro nodular opacities, confluent opacities and interstitial opacities, affecting bilaterally in 70%. Arterial hypoxemia was registered in 84%, with SaO<sub>2</sub> values below 90% in 39%. The viral pneumonia has been complicated by ARDS in 40%.

The patients required hospitalization in 98%. Among those hospitalized 36% needed treatment in

the intensive care unit. The antiviral treatment was administered in 88%.

The clinical and radiological improvement was registered in 96% and 5% ended up with death.

The predisposing factors for development of viral pneumonia were: pregnancy in 63%, bronchopulmonary comorbidities in 23%, cardiovascular comorbidities in 4%, metabolic disturbances in 10%.

**Conclusions.** The data presented confirm the development of the viral pneumonia more often in young people. Pregnant women are also in the risk group.

The clinical manifestations are prevalent infectious impregnation and respiratory insufficiency, accompanied by changes in imaging exam. The antiviral treatment positively influenced the prognosis. The main cause of death was ARDS.

## INFECTIILE TRACTULUI RESPIRATOR INFERIOR DETERMINE DE BACTERII REZISTENTE

Daniela Diculencu<sup>1</sup>, Adina Catinca Gradinaru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul de Analize Medicale,

Spitalul Clinic de Pneumologie Iași, România

<sup>2</sup>Disciplina de Farmacodinamie și Farmacie Clinica, Universitatea de Medicina și Farmacie ”Gr. T. Popa” Iași

Introducerea antibioticelor în terapia bolilor infecțioase a reprezentat o cotitură importantă în medicină. Din păcate, uzul și abuzul de antibiotice a atras după sine un fenomen care se amplifică continuu și anume, rezistența bacteriilor la antibiotice. Tratamentul infecțiilor respiratorii joase, atât cele comunitare cât și cele nosocomiale este complicat de acest fenomen. Lucrarea de față trece în revistă dificultățile de tratament antibiotic în pneumoniile comunitare determinate de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină, la macrolide, la fluoroquinolone sau panrezistent și de *Staphylococcus aureus* metilino - rezistent producător de leucocidina Panton Valentine. De asemeni sunt trecute în revistă pneumoniile nosocomiale produse de *S. aureus* metilino rezistent SCC tip I, II și III și mai nou IV și V, de *Pseudomonas aeruginosa* rezistent la ceftazidimă sau imipenem sau multidrug rezistent, de *Acinetobacter* spp, în special tulpinile panrezistente și de *Enterobacteriaceae* producătoare de betalactamaze cu spectru extins sau de carbapene-



maze. O parte importantă este afectată infecțiilor din fibroza chistică determinate de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae* și *Staphylococcus aureus*.

### LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS CAUSED BY RESISTANT BACTERIA

Daniela Diculencu, Adina Catinca Gradinaru

University of medicine and Pharmacy

“Gr. T. Popa”, Iași

The introduction of antibiotics in the therapy of infectious diseases was a major turning point in medicine. Unfortunately, the use and abuse of antibiotics has brought about a phenomenon that continuously increases, namely, the resistance of bacterium at antibiotics. The treatment of lower respiratory infections, both the community and the nosocomial is complicated by this phenomenon. This paper reviews the difficulties of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin, macrolide, fluoroquinolone or pan-resistant and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton Valentine Leukocidin. Also are reviewed the nosocomial pneumonia produced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCC type I, II and III and now IV and V, of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to ceftazidime or imipenem or multidrug resistant, of *Acinetobacter* spp of, especially pan-resistant strains and *Enterobacteriaceae* producing betalactamase or carbapenemase. An important part is affected in cystic fibrosis infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*.

### РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ

Н.Н. Недлинская, А.А. Мухин,

Р.Е. Сухин, В.Я. Клягин

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН Украины»

**Цель работы.** Изучить спектр и частоту бактериальных возбудителей у больных негоспитальной пневмонией (НП), которые лечились в условиях терапевтического стационара.

В исследование включали больных только при условии их добровольного согласия с целью и объемом запланированных обследований.

Работа была выполнена за средства госбюджета.

Для решения задач исследования обследовали и пролечили 426 больных на НП, находившихся на лечении в соматических отделениях (пульмонологическом и терапевтическом). Диагноз негоспитальной пневмонии устанавливали согласно рекомендациям, приведенным в Приказе МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г.

Оценку микробной популяции в мокроте проводили количественным методом с Dixon и Miller в модификации Л.Г. Селиной путем засева на соответствующие плотные питательные среды. Диагностически значимыми считали результаты исследования мокроты в случае выявления потенциального патогена в титре не ниже  $10^6$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл.

При исследовании мокроты, с учетом ее соответствующей информативности, в 286 больных выделили 186 штаммы этиопатогенов. Основным проблемным возбудителем НП у больных выступал *S. pneumoniae* – в  $(25,9 \pm 3,2)\%$  случаев, из которых резистентными к пенициллинам и аминопенициллинам были 8,1% штаммов. На втором месте по частоте была *H. influenzae* –  $(12,9 \pm 2,4)\%$  больных, причем резистентность ее к аминопенициллинам была клинически значимой (8,1% штаммов). Также обнаружили *M. catarrhalis* – в  $(9,1 \pm 2,1)\%$  больных, резистентных к пенициллинам было 88,5% штаммов; *S. aureus* – у  $(12,2 \pm 2,4)\%$  больных, резистентных к пенициллинам было 91,4% штаммов, однако они были чувствительными к защищенным аминопенициллинам и цефалоспорином, *K. pneumoniae* – в  $(6,6 \pm 1,8)\%$  больных, резистентных к пенициллинам были 73,7% штаммов, к цефалоспорином I – IV поколения – 26,3% штаммов.

Данные микробиологического исследования позволяют утверждать, что ведущим бактериальным возбудителем негоспитальной пневмонии остается пневмококк, причем он сохраняет высокую чувствительность ко всем группам антибактериальных препаратов, рекомендованных для лечения больных НП.

## THE ROLE OF BACTERIAL PATHOGENS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS

N.M. Nedlinska, O.O. Mukhin, R.E. Sukhin,  
V.Ya. Kliagin

State Institution "National Institute of tuberculosis and pulmonology n.a. F.G. Yanovsky, AMS of Ukraine"

**Purpose.** To explore the range and frequency of bacterial pathogens in patients with community-acquired pneumonia (CAP) treated in a therapeutic hospital.

The study included patients only with their voluntary consent to volume and planned surveys.

The work was done at the expense of state budget.

To solve the problems of research were examined and treated 426 patients with CAP who were treated at the departments of pulmonology and therapy. The diagnosis of CAP set according to recommendations listed in the Order MH of Ukraine № 128 from 19.03.2007.

Assessment of microbial populations in sputum performed by quantitative method for Dixon and Miller in the modification L.G. Selinoyi by seeding the appropriate nutrient dense environment. Considered significant diagnostic results of sputum in case of a potential pathogen in titer not less than  $10^6$  colony units (CFU) in 1ml.

In the study of sputum, if its relevant information content in 286 patients identified 186 pathogen strains. The main pathogen in patients with CAP acted *S. pneumoniae* - in  $(25,9 \pm 3,2)\%$  of cases, including resistant to penicillin and aminopenicillin were 8.1% of strains. In second place was the frequency of *H. influenzae* -  $(12,9 \pm 2,4)\%$  of patients, and its resistance to aminopenicillin was not clinically significant (8.1% of strains). Also found *M. catarrhalis* - in  $(9,1 \pm 2,1)\%$  of patients resistant to penicillin was 88.5% of strains; *S. aureus* - in  $(12,2 \pm 2,4)\%$  of patients resistant to penicillin was 91.4% of strains, but they were sensitive to protected aminopenicillins and cephalosporins, *K. pneumoniae* - in  $(6,6 \pm 1,8)\%$  of patients resistant to penicillin were 73.7% of strains to cephalosporins I - IV generation - 26.3% of strains.

These microbiological researches allow to state that the leading bacterial pathogens remain CAP is *S. pneumoniae*, and it retains high sensitivity to all groups of antimicrobials recommended for treatment of CAP.

## РОЛЬ ВИРУСНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ

Р.Е. Сухин<sup>1</sup>, Н.Н. Недлинская<sup>1</sup>,  
А.А. Мухин<sup>1</sup>, О.В. Обертинская<sup>2</sup>,  
В.Я. Клягин<sup>1</sup>, К.А. Гончаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН Украины»

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последиplomного образования имени Л.П. Шупика МЗ Украины

**Цель работы.** Изучить спектр и частоту вирусных возбудителей у больных негоспитальной пневмонией (НП), которые лечились в условиях терапевтического стационара.

В исследование включали больных только при условии их добровольного согласия с целью и объемом запланированных обследований.

Работа была выполнена за средства госбюджета.

Для вирусологического исследования у всех больных проводили забор биоматериала: мазок или смыв из носовой полости; парные сыворотки крови (первая проба - при поступлении в стационар, вторая - через 14 суток).

Лабораторную диагностику вирусной инфекции осуществляли в отношении вирусов гриппа человека А и В, 4 типов вирусов парагриппа, коронавируса 1 и 2 типа, 32 серотипов аденовирусов и РС-вируса, риновирусы 1 и 2 типа с помощью иммунохроматографического анализа и ПЦР.

Для изучения задач исследования было проведено скрининговое обследование всех пациентов, которые были направлены на госпитализацию в Черниговскую городскую больницу с диагнозом «негоспитальная пневмония» с сентября 2008 до сентября 2009. Всего обследовали 112 больных, у которых обнаружили 19 вирусных возбудителей.

Вирусные возбудители обнаружили в  $(17,0 \pm 3,5)\%$  больных НП с нетяжелым течением, которые были госпитализированы в терапевтического стационара городской больницы.

Наибольшую этиологическую значимость, по результатам вирусологического исследования, имели: вирус гриппа А - в  $(52,6 \pm 2,7)\%$  больных, аденовирус -  $(15,8 \pm 8,4)\%$ , вирус парагриппа -

(15,8 ± 8,4)%, риновирусы - (10,5 ± 7,0)%, респираторный корона вирус - (5,3 ± 5,1)%, РС-вирус - (5,3 ± 5,1)%.

### ROLE OF VIRAL PATHOGENS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS

R.E. Sukhin<sup>1</sup>, N.M. Nedlinska<sup>1</sup>, O.O. Mukhin<sup>1</sup>,  
O.V. Obertynska<sup>2</sup>, V.Ya. Kliagin<sup>1</sup>,  
K.A. Goncharov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "National Institute of tuberculosis and pulmonology behalf FGYanovsky, AMS of Ukraine"

<sup>2</sup>National Medical Academy of Postgraduate Education n. a. L. P. Shupik MH of Ukraine.

**Purpose.** To explore the range and frequency of viral pathogens in patients with community-acquired pneumonia treated in a therapeutic hospital.

In the study included patients only if their voluntary consent to purpose of the study and volume of planned inspections.

The work was done at the expense of state budget.

For virological studies were carried out in all patients fence biomaterial: a smear or washed away from the nasal cavity; pairedserum (first test - at the hospital revenues, the second - in 14 days). A laboratory diagnosis of viral infection was carried out in relation to human influenza viruses A and B, parainfluenza virus type 4, coronaviruses 1 and type 2, 32 serotypes of adenoviruses and RS-virus, rhinovirus type 1 and 2.

To study the objectives of the study was conducted screening examination of all patients who were directed to the admission to Chernihiv city hospital with a diagnosis of community-acquired pneumonia from September 2008 to September 2009 total of 112 patients examined, which revealed 19 viral pathogens by PCR and IFA.

Viral pathogens detected in the (17,0 ± 3,5)% of patients with non-severe CAP, that were taken to therapeutic hospital.

The greatest etiological importance, the results of virological studies were: influenza virus A - (52,6 ± 2,7)% of patients, adenovirus - (15,8 ± 8,4)%, parainfluenza virus - (15,8 ± 8,4)%, rinovirus - (10,5 ± 7,0)%, respiratory corona virus - (5,3 ± 5,1)%, RS-virus - (5,3 ± 5,1)%.

### INFLUENȚA POLIZAHARIDELOR SULFATATE ASUPRA INDICILOR SANGUINI ÎN CONDIȚII FIZIOLOGICE LA ȘOBOLANI

Olga Știrba

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Laborator biochimie, Chișinău

Alegerea unor căi noi optimale și inofensive de fortificare a sănătății, tratament și/sau profilaxie cu implicarea surselor naturale constituie una din preocupările majore ale medicinei contemporane. Deaceea studierea mecanismelor de acțiune a substanțelor biologice active extrase din microalge și cianobacterii prezintă un interes deosebit în vederea utilizării lor în calitate de materie primă pentru producerea sau obținerea preparatelor medicamentoase [12]. În ultimii ani în calitate de asemenea substanțe biologice active au fost studiați carbohidrații cianobacterieni cu stabilirea efectelor antitumoral [5], radioprotector, antioxidant [10], antiviral [4], antibacterian [11], imunomodulator [1,4] etc. Totodată, nu sunt cunoscute în detaliu efectele lor asupra organismului sănătos.

În literatura de specialitate sunt date despre exercitarea de către preparatele de origine cianobacteriană a unui potențial efect asupra sistemului imunitar prin construirea și activarea receptorilor macrofagilor și a leucocitelor. De asemenea se menționează creșterea nivelului de  $\gamma$ -interferon în 50% cazuri, la administrarea Ca-spirulan în loturile de voluntari, fiind stabilită și producerea sporită de anticorpi de către celulele splinei [3, 4, 8].

În experiențele cu inducerea patologiilor tumorale la șoareci, tratamentul anticanceros, suplimentat cu preparate microalgale a redus progresia tumorală în 93% din cazuri, în comparație cu 48%, obținute în tratamentul nesuplimentat [5].

Preparatelor de origine algală li se atribuie un rol important și în sanarea organismului, ele având capacitatea de reglare a activității sistemului de protecție a organismului prin modularea imunității și a rezistenței naturale [1, 2, 14]. La fel aceste preparate demonstrează proprietăți antioxidante care se manifestă prin întârzierea inițierii reacțiilor de oxido-reducere cu formarea de radicali liberi. Activitatea lor antioxidantă a fost utilizată în testarea efectului radioprotector în oncologie pentru restabilirea rapidă a sistemului hematopoetic și pentru diminuarea nivelului radicalilor liberi formați în rezultatul tratamentului radiologic [7].

Studiile experimentale *in vitro* asupra Na-spiru-

lanului, au evidențiat proprietățile lui anticoagulante, fibrinolitice și efectul antiproliferativ asupra celulelor musculare netede vasculare [6].

S-a stabilit acțiunea inhibitoare asupra virusurilor de tipul celor herpetice (HSV), citomegalovirusul uman și a virusului HIV, totodată, activitatea antivirală a preparatelor de origine cianobacteriană depinde de gradul de sulfatare [9].

În R. Moldova au fost create modele biotehnologice originale de cultivare dirijată a cianobacteriei *Spirulina platensis*, extragere și purificare din biomasa de spirulină a (PSS), efectele cărora sunt în curs de studiere [13, 15].

Reieșind din aceste considerente, analiza mecanismelor de acțiune ale polizaharidelor sulfatate de origine cianobacteriană asupra indicilor sangvini în condiții fiziologice prezintă un interes teoretic și practic deosebit, ceea ce va permite argumentarea utilității lor ca remedii de profilaxie și curăție a dereglărilor rezistenței specifice și nespecifice a organismului.

**Scopul.** Evaluarea particularităților și semnificației modificărilor parametrilor sangvini în condiții fiziologice la șobolani sub influența polizaharidelor sulfatate de origine cianobacteriană la administrare enterală în doze diferite.

**Materiale și metode.** Experiențele au fost efectuate pe 32 șobolani adulți fără pedigiu cu masa corporală cuprinsă între 110 și 230 g care au fost divizați egal în următoarele loturi:

- 1) lotul-martor;
- 2) șobolani practic sănătoși, cărora li s-a administrat enteral PSS în doza 1 mg/kg;
- 3) șobolani practic sănătoși, cărora li s-a administrat enteral PSS în doza 10 mg/kg;

4) șobolani practic sănătoși, cărora li s-a administrat enteral PSS în doza 125 mg/kg.

Animalele de laborator au fost întreținute în condiții de vivariu standard. PSS a fost administrat *per os* zilnic sub formă de băutură în dozele 1, 10 și 125 mg/kilocorp dizolvat în 20 ml bulion de vită timp de 30 de zile.

La sfârșitul experienței animalele au fost sacrificate sub anestezie ușoară cu eter etilic. Materialul biologic – sângele periferic pentru studiul indicilor hematologici a fost prelevat și colectat în eprubete ce conțineau în calitate de anticoagulant soluție de 6% K<sub>4</sub>-EDTA cu pH-ul 7,4. Indicii sangvini au fost apreciați în sângele periferic la analizorul hematologic PCE-210, firma ERMA, Japonia. Determinarea formulei leucocitare s-a efectuat în frotiurile sângelui periferic fixate cu colorantul May-Grunwald și colorate după Noht.

Evaluarea statistică a indicilor sangvini s-a efectuat cu ajutorul criteriului parametric t-Student cu veridicitatea mai mică de 0,05 ( $p < 0,05$ ) și criteriul neparametric Mann-Witney cu aceeași veridicitate.

**Rezultate și discuții.** Cercetările efectuate demonstrează că în condiții fiziologice administrarea PSS nu conduce la careva modificări semnificative ale indicilor eritrocitari cu excepția dozei 1 mg/kg când se atestă diminuarea numărului de eritrocite (RBC) cu 8% față de indicii înregistrați în lotul martor, iar la administrarea PSS în doza 125 mg/kg, dimpotrivă, are loc creșterea indicelui RBC cu 13% față de grupul de animale care au primit 1 mg/kg PSS. Conținutul de hemoglobină (HGB) practic nu se modifică în toate grupele de animale cercetate (tab. 1).

Tabelul 1

**Influența polizaharidelor sulfatate asupra indicilor sanguini la șobolani în normă**

Indicii sangvini	Loturile de animale cercetate			
	Martor	PSS 1mg	PSS 10 mg	PSS 125 mg
RBC *10 <sup>12</sup> /L	7,99 ± 0,21 (100%)	7,34 ± 0,31* (92%)	7,76 ± 0,23 (97%)	8,30 ± 0,28# (104%)
HGB g/l	142,28 ± 3,77 (100%)	136,5 ± 5,53 (96%)	138,0 ± 4,49 (97%)	147,0 ± 4,42 (103%)
HCT	0,44 ± 0,02 (100%)	0,40 ± 0,02 (91%)	0,42 ± 0,02 (95%)	0,45 ± 0,012# (102%)
MCV fl	54,51 ± 0,47 (100%)	55,20 ± 0,82 (101%)	53,68 ± 0,86 (98%)	54,46 ± 0,821 (100%)
MCH pg	17,78 ± 0,24 (100%)	18,65 ± 0,28* (105%)	17,80 ± 0,24# (100%)	17,73 ± 0,23### (100%)
MCHC g/l	326,82 ± 3,33 (100%)	337,75 ± 1,41** (103%)	331,88 ± 2,26# (102%)	325,60 ± 2,34#### (100%)
RDW fl	30,94 ± 0,88 (100%)	30,65 ± 0,66 (99%)	30,46 ± 0,37 (98%)	30,50 ± 1,21 (99%)

Notă: \* – diferență statistic semnificativă față de lotul-martor;  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

# – diferență statistic semnificativă față de lotul-PSS 1mg,  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ .

\$ – diferență statistic semnificativă față de lotul-PSS 10mg,  $p < 0,05$ ; \$\$ –  $p < 0,01$ ; \$\$\$ –  $p < 0,001$ .

Hematocritul (HCT) corespunde părții de volum ocupate de globulele roșii în raport cu volumul total de sânge (L/L), furnizând astfel informația despre concentrația hemoglobinei circulante. La animalele incluse în studiu după administrarea dozei 1 și 10 mg/kg PSS se înregistrează o tendință slabă de reducere a valorilor hematocritului, iar tratarea lor cu 125 mg/kg PSS se soldează cu o creștere veridică a nivelului HCT cu 12,5% față de grupul de animale tratate cu 1 mg/kg PSS (tab. 1).

Analiza rezultatelor obținute demonstrează, că volumul mediu al eritrocitului (MCV) nu suferă modificări concludente la administrarea PSS. Conținutul mediu de hemoglobină într-un eritrocit (MCH) la administrarea dozei 1 mg/kg PSS crește veridic cu 5% față de valorile martorului, iar la tratarea animalelor intacte cu 10 și 125 mg/kg PSS MCH scade autentic față de grupul de animale care au primit 1 mg/kg PSS (tab.1).

Tratamentul cu PSS practic nu influențează asupra concentrației corpusculare medii a hemoglobinei (MCHC), indicele dat menținându-se la aceleași valori caracteristice pentru lotul martor (tab.1). Excepție constituie animalele cărora li s-a administrat PSS în doza 1 mg/kg, când valorile MCHC au crescut veridic cu 3% față de valorile martorului, iar la tratarea

animalelor intacte cu 10 și 125 mg/kg PSS MCHC scade autentic față de grupul de animale care au primit 1 mg/kg PSS (tab.1).

Curba Price-Jones, care indică amplituda distribuției eritrocitelor (RDW, fl) la medicația animalelor cu remediu testat în toate dozele nu se modifică, parametrul în cauză menținându-se la valorile normale înregistrate în lotul martor (tab.1).

Datele expuse în tab.1 demonstrează, că administrarea PSS în toate dozele în condiții fiziologice normale conduce la o tendință statistic neconcludentă de creștere a numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de limfocite (LYM) față de indicii martorului, mai pronunțată la medicația cu 1 mg/kg PSS, fapt ce indică la proprietatea acestuia de a influența slab intensitatea leucopoeziei și limfopoeziei.

Formula leucocitară a sângelui colectat de la șobolanii grupelor cercetate este prezentată în tab. 2.

Este evidentă ascensiunea procentajului neutrofilelor segmentate sub influența tratamentului cu PSS în dozele 1 și 10 mg/kg, mai pronunțată la administrarea ultimei doze de PSS față de lotul-martor. După administrarea preparatului PSS în doză de 125 mg/kg are loc o diminuare concludentă a conținutului procentual de neutrofile segmentate atât în raport cu martorul, cât și cu celelalte doze de PSS.

Tabelul 2

**Influența polizaharidelor sulfatate asupra formulei leucocitare la șobolani în normă**

Indicii sangvini	Grupurile de animale cercetate			
	Martor	PSS 1mg	PSS 10 mg	PSS 125 mg
Leucocite *10 <sup>9</sup> /L	5,70 ± 0,4 (100%)	7,17 ± 0,85 (126%)	6,23 ± 0,42 (109%)	6,15 ± 0,52 (108%)
Segmentate %	43,62 ± 1,38 (100%)	53 ± 0,71*** (122%)	55,13 ± 0,67***# (126%)	38,88 ± 0,74***###\$\$\$ (89%)
Nesegmentate %	1,09 ± 0,17 (100%)	1,0 ± 0,0001 (92%)	1,17 ± 0,17 (107%)	1,40 ± 0,4 (128%)
Eozinofile %	1,32 ± 0,2 (100%)	1,20 ± 0,2 (91%)	1,13 ± 0,13 (86%)	1,29 ± 0,18 (98%)
Bazofile %	1,45 ± 0,29 (100%)	1,71 ± 0,29 (118%)	1,29 ± 0,18 (89%)	1,43 ± 0,30 (99%)
Limfocite %	45,48 ± 1,36 (100%)	34,5 ± 0,94*** (76%)	31,88 ± 0,77***# (70%)	49,25 ± 0,94*###\$\$\$ (108%)
Limfocite g/l	3,71 ± 0,52 (100%)	4,51 ± 0,65 (122%)	4,03 ± 0,13 (109%)	4,13 ± 0,469 (111%)
Monocite %	8,20 ± 0,26** (100%)	9,38 ± 0,32** (114%)	9,88 ± 0,4 (120%)	8,63 ± 0,50 (105%)
Celule tinere, (normocite, bazofilice, promegacariocite, mielocite, promonocite)%	-	-	-	1,2 ± 0,2

Notă: \* – diferență statistic semnificativă față de lotul-martor,  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .  
# – diferență statistic semnificativă față de lotul-PSS 1mg,  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ .  
\$ – diferență statistic semnificativă față de lotul-PSS 10mg,  $p < 0,05$ ; \$\$ –  $p < 0,01$ ; \$\$\$ –  $p < 0,001$ .

Conținutul procentual al bazofilelor sub influența PSS în doza 1 mg/kg crește nesemnificativ, iar după tratamentul cu PSS în doze mai mari (10 și 125 mg/kg) procentul bazofilelor scade. Luând în considerare că granulocitele bazofile reprezintă o sursă importantă de histamină, heparină, factori de activare și agregare a trombocitelor etc., acest fapt poate influența asupra reacțiilor imunologice de tip imediat și întârziat, cât și în procesele de reglare a factorilor de coagulare (tab. 2).

Indicele eozinofilic, important în stările alergice și în evoluția inflamației, este slab influențat de PSS. Procentul de eozinofile scade nesemnificativ la administrarea PSS în toate grupele de animale cercetate (tab. 2).

Cercetările efectuate indică la o diminuare esențială (cu 24 și respectiv 30%) a procentului de limfocite (LYM, %) la administrarea PSS în dozele 1 și 10 mg/kg față de valorile martorului, ceea ce indică la instalarea unei stări de imunodeficiență în acest caz. Tratamentul cu PSS 125 mg/kg conduce la creșterea veridică a raportului procentual de limfocite, acestea depășind cu 8% valorile normale ale acestui indice înregistrate în lotul martor, cât și față de valorile acestui indice la administrarea dozelor mai mici de PSS (1 și 10 mg/kg). Acest fapt indică la efectul imunomodulator în sens imunostimulator evident al acestui remediu (tab. 2).

La animalele din lotul 2 în formula leucocitară după administrarea PSS în doză de 1 mg/kg se constată tendința neveridică de creștere cu +14% a conținutului procentual de monocite. PSS în doza 125 mg/kg nu modifică procentul de monocite, dar conduce la apariția formelor tinere ale granulocitelor – mielocite și metamielocite (tab. 2). Cele menționate ne adevăresc capacitatea PSS de a influența mielopoieza și reacțiile imune de apărare.

### Concluzii

1. În condiții fiziologice administrarea polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) nu conduce la modificări semnificative ale indicilor eritrocitari cu excepția dozei 1 mg/kg, care diminuează numărul de eritrocite (RBC) cu 8% față de indicii înregistrați în lotul martor.

2. Tratamentul cu PSS în dozele 1 și 10 mg/kg influențează slab intensitatea leucopoiezei și limfopoiezei, ceea ce se manifestă prin tendința statistic neconcludentă de creștere a numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de limfocite (LYM) față de indicii martorului, mai pronunțată la medicația cu 1 mg/kg PSS.

3. PSS în doza de 125 mg/kg exercită un efect imunomodulator, preponderent imunostimulator, fapt

demonstrat prin creșterea veridică al raportului procentual a limfocitelor din sângele periferic.

### Bibliografie selectivă

- Ghinda S., Rudic V., Darii V. et al. *Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară in vitro*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2004; 3(7):395-403.
- Girardin-Andreani C. *Spiruline: systeme sanguin, systeme immunitaire et cancer*. Phytotherapie. 2005; (4): 158-161.
- Hayakawa Y., Hayashi T., Hayashi K., Ozawa T., Niiya K., Sakuragawa N. Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *J. Health Sci.* 2003; (49): 405-409.
- Hayashi K., Hayashi T., Kojima I. *A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from Spirulina platensis: in vitro and ex vivo evaluation of anti-Herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities*. AIDS Research and Human Retroviruses. 1996; (12):1463-1471.
- Hirohashi Y., Torigoe T., Maeda A. et al. *An HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope of a tumor-associated protein, survivin*. Clin Cancer Res. 2002; 8(6):1731-1739.
- Kaji T., Shimada S., Yamamoto C., Fujiwara Y., Lee J.-B., Hayashi T. *Inhibition of the association of proteoglycans with cultured vascular endothelial cell layers by calcium and sodium spirulan*. Journal of Health Science. 2002; (48):250-255.
- Klingler W., Kreja L., Nothdurft W., Selig Ch. *Influence of different radioprotective compounds on radio-tolerance and cell cycle distribution of human progenitor cells of granulocytopenia in vitro*. British Journal of Hematology. 2002; (119):244-254.
- Lee J. B., Srisomporn P., Hayashi K., Tanaka T., Sankawa U., Hayashi T. *Effects of structural modification of calcium spirulan, a sulfated polysaccharide from Spirulina platensis, on antiviral activity*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2001; (49):108-110.
- Lee J.-B., Hou X., Hayashi K., Hayashi T. *Effect of partial desulfation and oversulfation of sodium spirulan on the potency of anti-herpetic activities*. Carbohydrate Polymers. 2007;(69):651-658.
- Pinero Estrada J. E., Bermejo Bescos P., Villar del Fresno A. M. *Antioxidant activity of different fractions selected cyanobacteria*. Int. J. Hyg. Environ. Health, 2001, (203):327-334.
- Rondanelli M., Opizzi A., Monteferrario F. *The biological activity of beta-glucans*. Minerva Med. 2009; 100(3):237-245.
- Rudic V. *BioR - Studii biomedicale și clinice*. Chișinău, 2007, 376 p.
- Rudic V., Cojocari A., Cepoi L. et al. *Ficobiotehologie - cercetări fundamentale și realizări practice*. Chișinău, 2007, 365 p.
- Schaeffer D. J., Krylov V. S. *Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria*. Ecotoxicol Environ Safe. 2000; 45(3):208-227.
- Корогаева А. А., Самоходская Л. М., Бочков В. Н. *Ингибирование воспалительных эффектов липополисахарида бактерий продуктами окисления липидов*. Биомед. химия. 2007; 53(1):65-71.

### Rezumat

Studiul a avut scopul de a cerceta influența polizaharidelor sulfatate din *Spirulina platensis* (PSS) în doză de 1, 10 și 125 mg/kg *per os* asupra modificărilor parametrilor sangvini la șobolani în condiții fiziologice. S-a stabilit că PSS în doză 1 mg/kg diminuează veridic numărul de eritrocite (RBC). PSS în dozele 1 și 10 mg/kg influențează slab intensitatea leucopoiezei și limfopoiezei manifestat prin tendința de creștere a numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de limfocite (LYM). S-a observat efectul imunomodulator al PSS în doză de 125 mg/kg prin creșterea veridică al raportului procentual a limfocitelor și tendința de majorare a numărului absolut de limfocite din sângele periferic.

### Summary

#### Influence of Sulphatated Polysaccharides on the blood parameters of rats in physiological conditions

The aim of the study was to investigate the influence of sulphatated polysaccharides from *Spirulina platensis* (PSS) in doses of 1, 10 and 125 mg/kg *per os* on blood parameters in rats in physiological conditions. It was established that PSS in dose of 1 mg/kg significantly reduces the number of erythrocytes (RBC). PSS in doses of 1 and 10 mg/kg exerts weak effects on the intensity of leucopoiesis and lymphopoiesis manifested by an upward trend of the white blood cells (WBC) count and of the absolute number of lymphocytes (LYM). Immunomodulatory effect of PSS in dose of 125 mg/kg was observed which has been shown by the reliable increase of the LYM ratio and the tendency of increase of the absolute number of LYM in peripheral blood.

## STUDIAREA ACTIVITĂȚII ANTITUBERCULOASE A UNOR COMPUȘI NOI SINTETIZAȚI A TIUREIDELOR ACIDULUI 2-(2'-FENILETIL)-BENZOIC

**T. Cotelea<sup>1</sup>, L. Morușciag<sup>2</sup>, G. Nițulescu<sup>2</sup>, I. Chirița<sup>2</sup>, V. Crudu<sup>3</sup>, N. Moraru<sup>3</sup>, Ecaterina Stratan<sup>3</sup>, Nadejda Turcan<sup>3</sup>, Elena Romancenco<sup>3</sup>**

USMF "Nicolae Testemițanu"<sup>1</sup>, Chișinău,  
Universitatea de Medicină și Farmacie  
„Carol Davila"<sup>2</sup>, București,  
Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc"<sup>3</sup>, Chișinău

Deși agentul tuberculozei (*M. tuberculosis*) a fost descoperit cu peste 100 ani în urmă, iar preparatele antituberculoase cu eficacitate mare sunt disponibile de peste jumătate de secol, infecția tuberculoasă rămâne și astăzi pentru cea mai mare parte a populației planetei un pericol de sănătate publică, fiind o boală cu o morbiditate și o letalitate înaltă. Suferințele cau-

zate populației de către *M. tuberculosis* sunt extrem de mari. Ele depășesc suma daunelor provocate de toate celelalte bacterii, luate împreună.

Tratamentul antituberculos, considerat ca una din metodele principale de prevenire a răspândirii infecției, tot mai des nu dă rezultatele așteptate, și una din pricinile de bază a ineficienței terapeutice este rezistența *M. tuberculosis* față de preparatele antituberculoase. Extinderea nivelului rezistenței primare și acumularea unui număr tot mai mare de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la preparatele antituberculoase devine o problemă majoră în controlul acestei infecții la etapa actuală. Urmare a acestui fenomen este creșterea numărului de eșecuri terapeutice și numărului de bolnavi cronici. Este o cauză destul de periculoasă deoarece în viitor pot apărea tot mai frecvent forme de tuberculoză incurabilă, ori preparate antituberculoase nu se elaborează prea des.

Un nivel înalt al rezistenței micobacteriilor tuberculozei față de remediile specifice se observă nu numai în regiunile cu incidența sporită a acestei infecții, dar și în țările unde incidența tuberculozei este joasă.

Organizația Mondială a Sănătății a declarat tuberculoza o urgență globală, iar fenomenul în cauză de o importanță primordială, și recomandă, ca cercetările efectuate în domeniul elaborării unor remedii noi, mai efective în tratamentul cazurilor de tuberculoză multirezistentă, să fie apreciate ca direcție de studiu prioritar.

În Republica Moldova incidența globală a tuberculozei în a. 2010 a constituit 113 pacienți la 100000 populație, sau de 3 ori mai mare ca în a. 1990. Rezistența medicamentoasă (primară și secundară) față de preparatele antituberculoase strategice, utilizate pe larg la etapa actuală în tratamentul tuberculozei, a atins cifre extrem de periculoase – 63,3%.

Studiul preconizat este de importanță majoră, atât din punct de vedere științific, cât și pentru domeniul sănătății publice.

**Obiectivul.** Studiarea activității antituberculoase a unor substanțe noi sintetizate cu perspectiva elaborării unor noi remedii, care ar putea lărgi arsenalul preparatelor antituberculoase, și influența esențială la eficacitatea tratamentului cazurilor de tuberculoză multirezistentă.

**Materiale și metode.** Pentru atingerea acestui obiectiv au fost utilizați numeroși compuși originali, sintetizați de specialiștii în domeniu de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, care au fost testați pe tulpina de referință (H37Rv) și tulpini sălbatice de *M. tuberculosis*, izolate de la pacienți cu tuberculoză pulmonară aflați la tratament în clinica IFP „Chiril Draganiuc”.

Scopul de bază a fost stabilirea *in vitro* a prezenței sau absenței la substanțele din clasa *tioureidelor acidului 2-(2'-fenetil)-benzoic* a activității tuberculostatice sau tuberculocide.

**Dizolvarea compușilor.** Pentru dizolvarea inițială a substanțelor sintetizate în acest studiu a fost utilizat dimetilsulfoxidul (DMSO). Diluțiile ulterioare au fost efectuate pe apă distilată sterilă. Pentru activitatea bactericidă au fost selectate 3 concentrații maxime a substanțelor noi sintetizate: 500 µg/ml 100 µg/ml și 50 µg/ml.

**Pregătirea suspensiei de *M.tuberculosis*.** Au fost utilizate tulpinile de referință  $H_{37}Rv$ , precum și tulpini de *M.tuberculosis* „sălbatică”, izolate de la pacienți cu tuberculoză pulmonară cu termenul de izolare până la 2 săptămâni. Suspensia micobacteriană a fost pregătită după standardul de turbiditate de 5 UFC.

**Inocularea.** Pentru însămânțare s-au utilizat câte 0,2 ml suspensie  $H_{37}Rv$  și suspensii de tulpini sălbatică de o turbiditate 5 UFC la fiecare concentrație a substanței: 500 µg/ml, 100 µg/ml și 50 µg/ml.

**Expoziția.** Au fost stabilite 3 expoziții - 1 oră, 4 ore și 24 de ore. După fiecare expoziție se centrifuga 10 min., după care supernatantul se înlătură, iar la sediment se adăuga 1,0 ml apă distilată sterilă.

Concentrațiile și expozițiile utilizate pentru studierea activității antituberculoase a substanțelor sintetizate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

**Studierea activității antituberculoase a substanțelor sintetizate FBT-1..... FBT-12.**

Tulpină	$H_{37}Rv^*$			<i>M.tuberculosis</i> **		
Concentrație	Expoziție			Expoziție		
500 µg/ml	1 oră	4 ore	24 ore	1 oră	4 ore	24 ore
100 µg/ml	1 oră	4 ore	24 ore	1 oră	4 ore	24 ore
50 µg/ml	1 oră	4 ore	24 ore	1 oră	4 ore	24 ore

Control 1- Suspensie  $H_{37}Rv$  0.2 ml+2.0ml apă sterilă;

\*Tulpină de referință -  $H_{37}Rv$ ;

\*\*Tulpină sălbatică *M.tuberculosis*, izolată de la pacienți TB.

Activitatea bactericidă a substanțelor susmenționate a fost studiată pe medii lichide (metoda BACTEC MGIT 960) și pe medii solide (Lowenstein-Jensen).

Pentru studierea activității bacteriostatice a noilor compuși chimici din clasa tioureidelor a fost utilizată metoda concentrațiilor absolute clasică de testare a sensibilității antibacteriene pe medii solide pe bază

de ou. În calitate de mediu solid a fost pregătit mediul LJ, cu două concentrații absolute – 50 µg/ml și 200 µg/ml.

Ca tulpini de referință au fost utilizate  $H_{37}Rv$  și tulpini sălbatică *M.tuberculosis*, izolate de la pacienți TB.

În calitate de control a fost utilizat tubul cu mediu LJ fără substanță și al doilea control - tubul cu mediu LJ cu o concentrație de 40 µg/ml Rifampicină.

**Rezultate.** Pentru studierea activității bactericide au fost efectuate mai multe investigații în dinamică. Astfel, au fost montate 11 experiențe, utilizând în fiecare câte o tulpină de referință  $H_{37}Rv$  și de la 2 până la 5 tulpini sălbatică la fiecare testare. Fiecare substanță a fost testată la trei concentrații și trei expoziții diferite. În total au fost efectuate 384 testări la diferite concentrații și expoziții pe medii lichide (BACTEC MIGIT) și medii solide (LJ). Rezultatele testărilor au demonstrat, ca substanțele cercetate nu posedă activitate bactericidă în concentrații de până la 50 µg/ml până 500 µg/ml și expoziție de la 1 oră până la 24 de ore.

Analiza mai aprofundată a creșterii pe medii lichide (BACTEC MIGIT), utilizând programa BD EpiCenter™ TB-eXiST, a constatat că substanțele RM 01-RM 12 au demonstrat o activitate inhibitoare la toate concentrațiile și expozițiile utilizate. Această activitate se exprimă prin reținerea creșterii în cazul acestor substanțe, față de control (figura 1).

Studierea activității bacteriostatice „*in vitro*” a noilor compuși chimici din clasa tioureidelor pe medii solide s-a efectuat pe mediul solid LJ prin metoda concentrațiilor absolute. Astfel, au fost testate 12 substanțe a câte două concentrații fiecare (50 µg/ml și 200 µg/ml). Rezultatele testării au fost evaluate după 2 luni de incubare la 37°C.

Toate substanțele cercetate au demonstrat acțiune bacteriostatică în concentrație de 50 µg/ml până 200 µg/ml pe mediu solid LJ față de tulpina de referință  $H_{37}Rv$  și tulpinile sălbatică de *M.tuberculosis*, luate în studiu (tab. 2).

### Concluzii

Studierea activității antituberculoase „*in vitro*” a noilor compuși chimici sintetizați din clasa tioureidelor pe medii solide și lichide a demonstrat:

1. Compușii menționați nu posedă activitate bactericidă față de tulpina de referință  $H_{37}Rv$  sau față de tulpinile sălbatică de *M.tuberculosis*.

2. În același timp, toate aceste substanțe sintetizate din clasa tioureidelor FBT-1..... FBT-12 au demonstrat activitate inhibitoare în concentrații de 50 µg/ml și 200 µg/ml față de tulpina de referință și tulpinile sălbatică de micobacterii pe mediul de cultură solid pe bază de ou LJ.



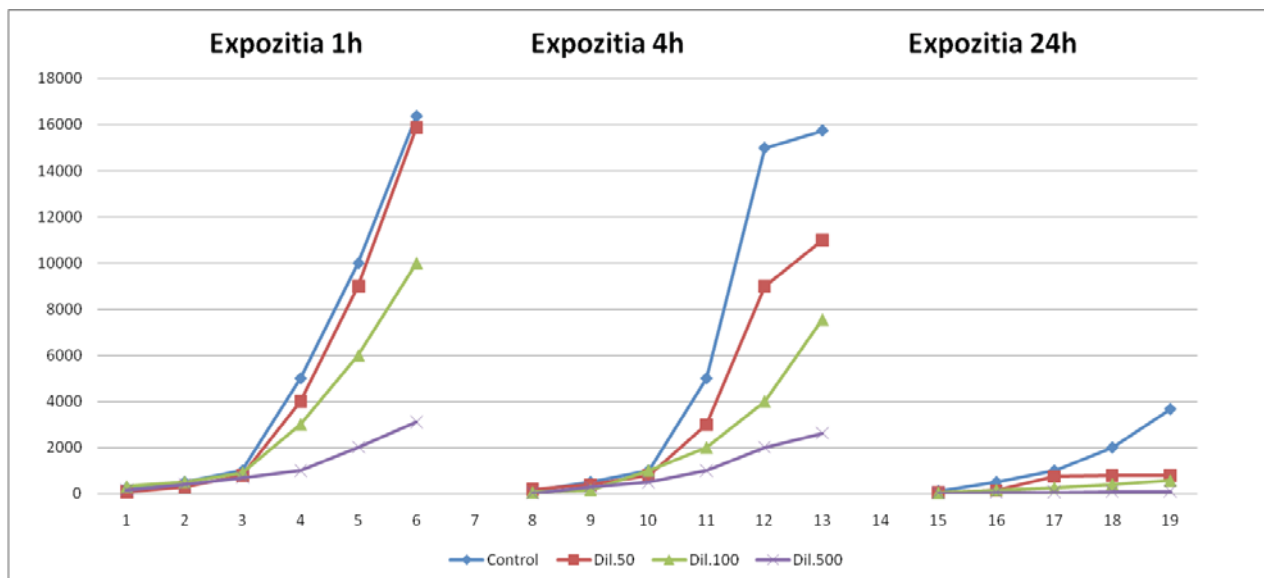


Fig.1. Unitățile de creștere a substanței nr.1

Tabelul 2

**Studierea activității antituberculoase bacteriostatice a substanțelor sintetizate din clasa tioureidelor FBT-1..... FBT-12**

Substanța/Concentrație	Rezultat	
	50 μg/ml	200 μg/ml
RM 01 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(fenil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 02 C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(o-tolil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 03 C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(m-tolil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 04 C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS, N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(p-tolil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 05 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(2,4-xilil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 06 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(2,6-xilil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 07 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(2,3-xilil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 08 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(2,5-xilil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 09 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(3,4-xilil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 10 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(3,5-xilil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 11 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(2-etilfenil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
RM 12 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS, M = 388,54 N-(2-fenetilbenzoil)-N'-(3-etilfenil)-tiouree	Creșterea lipsește	Creșterea lipsește
<b>Control 1</b> - Mediu LJ fără substanță	Creștere confluentă	
<b>Control 2</b> - Mediu LJ cu o concentrație de 40 μg/ml Rifampicină	Creșterea lipsește	

Cercetările ulterioare vor avea drept scop determinarea concentrațiilor minime inhibitorii a noilor compuși chimici sintetizați din clasa tioureidelor.

#### Bibliografie selectivă

1. Parsons L. M., Somosko A., Gutierrez C., Lee E., Paramasivan C.N., Spector S., Roscigno G, and Nkengasong J. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Apr. 2011, p. 314–350.
2. Blakemore, R., et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. J. Clin. Microbiol. 48:2495–2501. 2010.
3. Boehme, C. C., et al. 2010. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N. Engl. J. Med. 363:1005–1015.
4. Cain, K. P., et al. 2010. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. N. Engl. J. Med. 362:707–716.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 58:7–10.
6. Chaisson R. E., and Churchyard G. J.. 2010. Recurrent tuberculosis; relapse, reinfection, and HIV. J. Infect. Dis. 201:653–655.
7. Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2007, (document WHO/HTM/TB/2007.385).
8. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Policy Statement. Geneva, World Health Organization, 2008; [http://www.who.int/tb/dots/laboratory/lpa\\_policy.pdf](http://www.who.int/tb/dots/laboratory/lpa_policy.pdf), accessed 6, 09.2009.
9. Resolution WHA62.15. Prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. In: Sixty-Second World Health Assembly, Geneva, 18–22 May 2009. Resolutions and decisions, annexes. Geneva, World Health Organization, 2009; [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_fles/A62/A62\\_R15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_fles/A62/A62_R15-en.pdf), accessed 6 September 2009.
10. Guidelines for treatment of tuberculosis. Fourth edition. Geneva, World Health Organization, 2009, (document WHO/HTM/TB/2009.420).
11. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2008 (document WHO/HTM/TB/2008.402).
12. Crudu V., Moraru N. Organizarea serviciului microbiologic în diagnosticul tuberculozei în cadrul strategiei DOTS. Actualități în fizio-pneumologie. Metode de limnologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală: Conferința științifico-practică a IFP. Chișinău, 2006, vol. 1, p.112-117.
13. Missir A, Morușciag L, Nițulescu G, Ilie C, Căproiu M. Noi tioureide ale acidului 2-fenilbenzoic cu activitate potențială antimicrobiană. Sinteza și caracterizarea spectrală, , Revista de Chimie (București), 2009, 60 (12), 1288-92.
14. Morușciag L., Missir A, Ilie C, Guță R, Nănu-

Andreescu D, Căproiu M. Noi tioureide ale acidului 2-fenilbenzoic cu activitate potențială antimicrobiană, Revista de Chimie (București), 2009, 60 (8), 806-9.

#### Rezumat

Problema tratamentului cu succes a tuberculozei rămâne foarte actuală, din cauza apariției frecvente a rezistenței micobacteriilor față de remediile existente. Au fost studiate concentrațiile minime inhibitoare (CMI) și concentrațiile minime bactericide (CMB) față de tulpina de referință *M. tuberculosis* (H37Rv) și față de tulpinile sălbatice de *M. tuberculosis* cu rezistență la diferite preparate antituberculoase cunoscute, a noilor compuși sintetizați a tioureidelor acidului 2-(2'- Feniletil)-Benzoic. S-a stabilit că compușii menționați posedă doar activitatea tuberculostatică.

#### Summary

#### The studying of antituberculosis activity of new synthesized compounds of Tioureide Acid 2-(2'- Pheniletil)- Benzoic

The emergence of drug resistant tuberculosis poses a growing threat to national Public Health Sector. There were studied the minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (MBC) against *M. tuberculosis* reference strain (H37Rv) of new drugs (compounds synthesized to benzoic Acid Thioureides). It was determined that compounds mentioned have tuberculostatic activity.

#### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЦИТОХРОМА-450 2С19 В ЮГО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ

*П.Б. Антоненко, В.И. Кресюн, В.В. Годован, Е.А. Антоненко*  
Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цитохром-450 (СУР) 2С19 принимает участие в метаболизме омепразола, варфарина, мефенитоина, а также других препаратов. С его генетическим полиморфизмом связаны значительные вариации метаболической активности. Известно, что некоторые противотуберкулезные препараты – изониазид, рифампицин – могут изменять активность СУР2С19. Литературные данные относительно распространенности полиморфных вариантов гена СУР2С19 в Украине практически отсутствуют. Целью данной работы явилось исследование наследственного полиморфизма гена СУР2С19 в Одесской области.

Полиморфизм гена СУР2С19 изучался с помощью ПЦР (полимеразно-цепной реакции) и

анализа длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеаз *SmaI* и *BamHI* в соответствии с методикой J. A. Goldstein, J. Blaisdell, 2004. Это позволило идентифицировать аллель дикого типа *CYP2C9\*1* и аллели мутантного типа *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3*. Образцы крови были получены в 2010 году от 122 здоровых доноров на базе Одесской областной станции переливания крови.

Девяносто семь доноров (79,5% от общего количества обследованных) оказались носителями гомозигот по аллелю дикого типа *CYP2C19\*1\*1* (быстрые метаболизаторы). У двадцати трех (18,9%) и одного (0,8%) доноров были обнаружены гетерозиготные генотипы *CYP2C19\*1\*2* и *CYP2C19\*1\*3* (умеренные метаболизаторы), соответственно. Только 1 индивид был носителем гомозиготного генотипа по мутантному аллелю - *CYP2C19\*2\*2* (медленные метаболизаторы); комбинации *\*2\*3* и *\*3\*3* вовсе отсутствовали. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга не наблюдалось. Сортировка генотипов и аллелей *CYP2C19* по возрастному и половому признаку, а также по распределению групп крови не наблюдалась. Частоты генотипов и аллелей *CYP2C19* на юго-востоке Украины были близкими к соответствующим частотам, наблюдаемым в странах Европы, а также в Иране, и значительно отличались от частот в Южной Корее. Результаты генотипирования *CYP2C19* указывают на низкую встречаемость медленных метаболизаторов в украинской популяции. Согласно литературным данным, результаты фенотипирования и генотипирования *CYP2C19* совпадают более чем в 90% случаев. В этой связи особый интерес представляет сравнение результатов генотипирования цитохрома-450 (*CYP*) 2C19 с фенотипированием его активности в популяции Украины. Полученные результаты могут иметь большое значение для индивидуализации лечения препаратами, в том числе противотуберкулезными, метаболизируемыми цитохромом-450 (*CYP*) 2C19.

#### **POLYMORPHISM OF CYTOCHROME-450 2C19 GENE IN SOUTH WEST REGION OF UKRAINE**

**P.B. Antonenko, V.I. Kresyun, V.V. Godovan,  
E.A. Antonenko**

Odesa national medical university, Ukraine

It is known that cytochrome (*CYP*450) 2C19 take part in the metabolism of omeprazol, warfarin,

mephenytoin, etc. A large interindividual variability in metabolism is associated with genetic polymorphism of the *CYP2C19* gene. In addition, certain antituberculosis agents – isoniazid, rifampicin – can change *CYP2C19* activity. In the same time, there is a lack of literature data concerning spreading of variant polymorphism of *CYP2C19* gene in Ukraine. The aim of present work was an investigation of inherited *CYP2C19* gene polymorphism in the Odesa region of southwest Ukraine.

Gene *CYP2C19* polymorphism was studied with the help of PCR (polymerase chain reaction) and analysis of the size of restricted fragments with utilization of endonuclease *SmaI* i *BamHI* according to J. A. Goldstein, J. Blaisdell, 2004. This allow us to identify allele of wild gene *CYP2C19\*1* as well as the mutant allele *CYP2C19\*2* and *CYP2C19\*3* correspondently. The blood sample was obtained from 122 healthy donors in Odesa district station of blood transfusion in 2010.

Approximately 79,5% or 97 donors were the carriers of homozygote wild gene *CYP2C19\*1\*1* (extensive metabolizers), around 18,9 and 0,8% or 23 and 1 individuals correspondently represented heterozygote genes *CYP2C9\*1\*2* and *CYP2C9\*1\*3* correspondently (intermediate metabolizers). Only 1 individual (0,8%) belonged to carriers of mutant allele combinations - *CYP2C9\*2\*2*(slow metabolizers), while genotypes *\*2\*3* and *\*3\*3* were absent. The deviations from Hardy-Weinberg equation were absent.

Any significant difference in age, gender or blood group between carriers of different genotype and allele *CYP2C19* has not been observed. Polymorphism of *CYP2C19* genotypes and alleles in south-west Ukraine was close to the spreading in European countries and Iran and greatly differ from South Korea reports. The obtained data have revealed low spreading of slow metabolizers according to *CYP2C19* genotyping in Ukrainian population. The received results of genotyping are interesting to check by correspondent phenotyping that would be important for application of the drugs including antituberculosis, which are metabolized by *CYP2C19*. However, according to literature data the results of phenotyping and genotyping of *CYP219* are matching in more than 90% cases.

## АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕМИФЛОКСАЦИНА И ЕГО АНАЛОГОВ *IN VITRO*

*А.В. Панасюк<sup>1</sup>, А.В. Радыш<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ЧВУЗ «Киевский медицинский университет Украинской ассоциации народной медицины», г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель.** Определить минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) противомикробного препарата широкого спектра действия из группы фторхинолонов IV поколения гемифлоксацина и его аналогов «Фактива» и «Гемикса» относительно микобактерий туберкулеза (МБТ) *in vitro*.

**Материалы и методы.** Использовался штамм МБТ H<sub>37</sub>Rv в виде заранее выращенной пленки, кусочки которой наносились на питательную среду Проскауэра-Бэка в пробирки с разной концентрацией исследуемого препарата. Посевы держали в термостате (37°C) и через 10 дней, когда в контрольной пробирке (без препарата) пленка покрыла всю поверхность среды, сделали учет исследования.

**Результаты.** Установлено, что наименьшая концентрация гемифлоксацина, которая задержала рост МБТ в среде Проскауэра-Бэка, составляла 1 мкг/мл, а для аналогов «Фактива» и «Гемикса» - 12,5 мкг/мл и 1,5 мкг/мл соответственно.

**Заключение.** Минимальная ингибирующая концентрация гемифлоксацина и его аналогов «Фактива» и «Гемикса» относительно МБТ составляет 1 мкг/мл, 12,5 мкг/мл и 1,5 мкг/мл соответственно. Следовательно, гемифлоксацин является перспективным препаратом для лечения туберкулеза.

## ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF GEMIFLOXACIN AND ITS GENERICS IN VITRO

*A. Panasyuk<sup>1</sup>, G. Radysh<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Private higher education institution «Kiev medical university of Ukrainian association of traditional medicine», Kiev, Ukraine

<sup>2</sup> O.O. Bogomolets National medical university, Kiev, Ukraine

**Purposes.** Evaluation of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of broad-spectrum antimicrobial agent, fluoroquinolone of IV generation – gemifloxacin and its generics «Factive» and «Gemix» against *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) *in vitro*.

**Materials and methods.** In the study a laboratory strain of MTB H<sub>37</sub>Rv was used by smearing pieces of previously cultivated coat on the Proskauer-Beck medium with various concentrations of the medicine. Inoculated samples were put into thermostat (37°C) and after 10 days, when coat in control (without medicine) spread on the whole medium surface, study record was made.

**Results.** Minimum concentration of gemifloxacin that hampered growth of MTB in the Proskauer-Beck medium was 1 mch/mL, and for generics «Factive» and «Gemix» - 12,5 mcg/mL and 1,5 mcg/mL respectively.

**Conclusion.** Minimum Inhibitory Concentration of gemifloxacin and its generics «Factive» and «Gemix» for *Mycobacterium tuberculosis* is 1 mcg/mL, 12,5 mcg/mL and 1,5 mcg/mL respectively. Thus, gemifloxacin is a challenging drug in treatment of tuberculosis.

### III. PROFILAXIE. TRATAMENT

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

*А.К. Асмолов, В.Д. Смоквин, Я.В. Беседа*

Одесский национальный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, Одесса

Основной причиной селекции мультирезистентного туберкулеза является использование в интенсивной фазе менее 4 противотуберкулезных препаратов и неполном использовании рекомендуемых патогенетических средств. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в Украине мультирезистентный туберкулез встречается у 16% впервые выявленных больных и у 44% больных с повторным туберкулезным процессом. При туберкулезе поражаются все органы и системы организма больного с выраженными функциональными нарушениями. Наиболее чувствительны к туберкулезной интоксикации сердечно-сосудистая, бронхолегочная, иммунная, эндокринная, кроветворная, мочеполовая и нервная системы. Лечение таких больных представляет очень сложную проблему, особенно в настоящее время, когда много больных поражены устойчивыми к противотуберкулезным препаратам штаммами возбудителя туберкулеза, часто на фоне ВИЧ инфицированности. С целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом в стандартную схему лечения, по разработанной нами методике, мы ввели препараты серии «Биотроф», которые обладают свойствами улучшающими процессы регенерации, ранозаживления, кроветворения, нормализующие функцию органов и систем.

Для усиления первой фазы лечения был применен полиоксидоний (водорастворимое производное гетероцепных алифатических полиаминов – данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам), обладающий выраженной иммуномодулирующей активностью и дезинтоксикационными свойствами. Больные в количестве 61 человек были разделены по требованию доказательной медицины на 2 группы (33 чел. - исследуемая и 28 - контрольная).

Проведен динамический комплекс исследований до и в процессе лечения. Общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, функциональные пробы печени (билирубин, аминотрансферазы, тимоловая проба,  $\beta$  - липопро-теиды); анализ мокроты на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) и определение чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам; специальные биохимические исследования: общая протеолитическая активность крови, ингибиторы протеаз, лизоцим, элластиаза. Иммунологические исследования: иммуноглобулины класса А, уровень CD 3+ лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком проценте негативации мокроты, более ранних сроках заживления деструкций, незначительном количестве побочных реакций, значительном улучшении изученных показателей с малыми остаточными изменениями в легких, небольшом проценте развития резистентных штаммов МБТ.

#### PATHOGENETIC ASPECTS OF PREVENTIVE MAINTENANCE OF DEVELOPMENT OF THE MULTIRESISTANT TUBERCULOSIS

*A.K. Asmolov, V. D. Smokvin, J.V. Beseda*

The Odessa national medical university, chair of phthisiopulmonology, Odessa

Principal cause of selection of multiresistant tuberculosis is used in an intensive phase less than 4 ant tubercular preparations and incomplete use of recommended pathogenetic means. By World Health Organization estimations in Ukraine the multiresistant tuberculosis meets at 16 % for the first time the revealed patients and at 44 % of patients repeated tubercular process. At tuberculosis all bodies and systems of an organism of the patient with the expressed functional infringements are surprised. Cardiovascular, bronchopulmonary, immune, endocrine, hematopoietic, urinogenital and nervous systems are most sensitive to a tubercular intoxication. Treatment of such patients represents very much a challenge, especially now when many patients are amazed steady against antitubercular preparations strains the tuberculosis activator, is frequent against a AIDS infection. For the purpose of increase of efficiency of treatment sick of tuberculosis

in the standard scheme of treatment, by the technique developed by us, we have entered preparations of a series "Biotrof" which possess properties improving regeneration processes, wound healing, hematopoiesis, normalising function of bodies and systems.

To strengthening of the first phase of treatment has been applied polyoxidonium (water-soluble derivative heterochain aliphatic polyamines\_- the given class of connections has no analogues in the world both on structure, and on properties), possessing expressed immunomodulatory activity and disintoxicational properties. Patients in number of 61 persons have been divided on request of demonstrative medicine into 2 groups (33 people - investigated and 28 - control). The dynamic complex of researches to and in the course of treatment is spent. Obshcheklinichesky researches: the general analysis of blood, the general analysis of urine, functional tests of a liver (bilirubin, aminotransferase, thymol test,  $\beta$  - липопротеиды); the analysis sputum on presence mycobacteria a tuberculosis (МБТ) and definition of sensitivity МБТ to antitubercular preparations; special biochemical researches: the general proteolytic activity of blood, protease inhibitors, lysozyme, elastase. Immunologichesky researches: Antibodies of a class and, level of CD3 + lymphocytes. The obtained data testifies to high enough percent negativistic sputum, earlier terms of healing destructions, insignificant quantity of collateral reactions, considerable improvement of the studied indicators with small residual changes in lungs, small percent of development resistant МБТ strains.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫДЕЛЯЮЩИХ МИКОБАКТЕРИИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ОСНОВНЫМ И РЕЗЕРВНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

***В.Ю. Мишин, А.С. Кононец, А.В. Мишина***

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Одной из видов наиболее неблагоприятной, в эпидемическом и клиническом плане, является множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) по край-

не мере к сочетанию изониазиду и рифампицину, противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда, т.е. к наиболее активным лекарствам [7].

Для этой категории пациентов рекомендациями ВОЗ и Приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 года [7] определен IV режим химиотерапии, состоящий из комбинации резервных ПТП (протионамид, канамицин, капреомицин, циклосерин, ПАСК и фторхинолонов), при этом длительность лечения определяется не менее чем в 12-18 месяцев. В этом аспекте необходимо отметить, что резервные ПТП, за исключением только фторхинолонов, для России не являются резервными в прямом смысле этого слова. Они применяются с 50-х годов XX века в течение 50-60 лет. Уже в Методических рекомендациях по химиотерапии туберкулеза МЗ СССР от 1963 года такие препараты, как протионамид, канамицин, флоримицин (виомицин) и циклосерин были отнесены к резервным препаратам, которые использовались при устойчивости МБТ к основным, в то время, препаратам (изониазид, стрептомицин, ПАСК) [3, 4, 5]. Протионамид, канамицин и циклосерин используется и по настоящее время, капреомицин какое-то время отсутствовали на фармацевтическом рынке России, но в настоящее время он вновь стал использоваться [3].

Все выше перечисленное поднимает очень важный вопрос о возможности эффективного использования резервных ПТП при длительном лечении больных туберкулезом легких, выделяющих МЛУ МБТ не только к основным, но и к сочетанию основных и резервных ПТП.

**Цель.** изучение сравнительной эффективности химиотерапии резервными ПТП больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих МБТ с МЛУ к основным и к сочетанию основных и резервных ПТП.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось когорта, состоящая из 250 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в возрасте от 20 до 60 лет, мужчин было 63,6% и женщин – 36,4%. Впервые выявленный туберкулез был у 50 (20,1%) пациентов и рецидивы заболевания – у 88 (35,5%), при этом диссеминированный туберкулез диагностирован в 8,8% случаев, инфильтративный туберкулез – в 32,5% случаев и казеозная пневмония – в 14,1%. У 112 (44,6%) пациентов наблюдался фиброзно-кавернозный туберкулез, который сформировался через 1-3 года после неэффективной химиотерапии. Основным критерием включения в исследование было об-

наружение в мокроте микробиологическим методом МЛЮ МБТ, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину.

У 168 (67,2%) больных выявлена МЛЮ к основным ПТП: изониазиду (H) и рифампицину (R) в сочетании со стрептомицином (S), пипразинамидом (Z) и/или этамбутолом (E) и у 82 (32,2%) пациентов установлена МЛЮ к основным (HRSZE) в сочетании с резервными ПТП: канамицином (Km), протионамидом (Pto), фторхинолоном (Fq), циклосерином (Cs), капуреомидином (Cm) и/или ПАСК (Pas). Следует отметить, что ни у одного больного не была обнаружена, так называемая *extensively drug-resistance* (XDR), выделенная экспертами ВОЗ [6], как резистентность МБТ к HRFqKm/Am/Cm. В русском, крайне неудачном, переводе она определяется, как «широкая лекарственная устойчивость (ШЛЮ)», которая в истинном ее значении, ни какого клинического и эпидемиологического значения не имеет в виду практического отсутствия таких больных [1, 2, 3].

Лечение проводилось IV режимом химиотерапии, состоящим из комбинации резервных ПТП PtoCmCsPasFq, из фторхинолонов применялись офлоксацин (Ofl) или левофлоксацин (Lfl). Эффективность химиотерапии оценивалась по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких через 6, 12 и 24 месяца лечения.

**Результаты исследования.** У 250 больных деструктивным туберкулезом легких МЛЮ к основным ПТП установлена в следующем сочетании, так устойчивость к HRS была у 76 (30,4±2,9%) больных, к HRSZ – у 42 (16,8±2,4%) и к HRSZE – у 50 (20,0±2,5%). В то же время МЛЮ к сочетанию основных и резервных ПТП в следующем сочетании: к HRSZEKmPto – у 23 (9,2±1,8%) пациентов, к HRSZEKmPtoFq – у 32 (12,8±2,1%) и к HRSZEKmPtoCsCm/Pas – у 27 (10,8±2,0%).

У впервые выявленных больных и у больных рецидивами заболевания установлена МЛЮ только к основным ПТП. Так у 50 впервые выявленных больных выявлялась МЛЮ только к основным ПТП. Так, МЛЮ к HRS установлена у 37 (74,0±6,2%) пациентов, к HRSZ – у 7 (14,0±4,9%) и к HRSZE – у 6 (12,0±4,6%). У 88 больных с рецидивами заболевания наблюдается противоположная ситуация. Так, МЛЮ к HRS наблюдалась только в 33,0±5,0% (29) случаев, что было в 2,2 раза меньше чем у впервые выявленных больных ( $p<0,01$ ). В то время как у больных рецидивами МЛЮ к HRSZ встречалась в 29,5±4,9% (26) и к HRSZE – в 37,5±5,2% (33), что было, соответ-

ственно: в 2,1 и 3,1 раза больше, по сравнению с аналогичной МЛЮ у впервые выявленных больных ( $p<0,01$ ).

У 112 больных ФКТ только у 30 (26,8±4,2%) пациентов выявлялась МЛЮ к основным ПТП и у 82 (73,2±4,2%) – МЛЮ к сочетанию основных и резервных ПТП, что было в 2,7 раза больше ( $p<0,001$ ). При этом МЛЮ к HRS, к HRSZ и к HRSZE встречалась, соответственно: у 8,9%, у 8% и у 9,8% больных. В то же время МЛЮ к HRSZEKmPto была у 20,5% пациентов, к HRSZEKmPtoFq – у 28,6% и к HRSZEKmPtoCsCm/Pas – у 24,1%.

Прекращение бактериовыделения у больных с МЛЮ к основным и к сочетанию основных и резервных ПТП представлено в табл. 1.

У 168 больных с МЛЮ к основным ПТП прекращение бактериовыделения через 12 месяцев химиотерапии было достигнуто в 100% случаев. При МЛЮ к HRS и к HRSZ прекращение бактериовыделения удалось добиться через 6 месяцев химиотерапии, а при МЛЮ к HRSZE аналогичного результата удалось добиться – через 12 месяцев. У 82 больных с МЛЮ к основным и резервным ПТП эффективность химиотерапии была существенно ниже. Так, через 24 месяца у больных с МЛЮ к HRSZEKmPto прекращение бактериовыделения было установлено в 60,9% случаев, с МЛЮ к HRSZEKmPtoFq – у 18,8%, с МЛЮ к HRSZEKmPtoCsCm/Pas – 7,4% ( $p<0,05$ ). В то же время у 60 больных, у которых продолжалось бактериовыделение через 24 месяца, установлена индукция (усиление) МЛЮ к большему числу резервных ПТП вплоть до формирования тотальной лекарственной устойчивости ко всем ПТП у 55 пациентов.

Закрытия каверн в легких через 24 месяцев лечения было достигнуто у 45,5% больных с МЛЮ к основным ПТП, а с МЛЮ к основным и резервным препаратам только в 8,5% случаев и только у пациентов с МЛЮ к HRSZEKmPto ( $p<0,05$ ). В то же время у 33 из 82 (40,2%) пациентов с МЛЮ к сочетанию основных и резервных препаратов был летальный исход.

Медикаментозные осложнения на резервные ПТП клиническими и лабораторными методами были выявлены у 106 (42,4%) из 250 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛЮ МБТ. Анализ клинических проявлений медикаментозных осложнений и комплексных лабораторных исследований (биохимических, цитохимических и иммунологических), а также метод отмены и последовательного назначения, резервных ПТП,

Таблица 1

**Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП (M±m)**

Характер МЛУ МБТ	Число больных	Сроки прекращения бактериовыделения (мес.)			МБТ (+) после 24 мес.
		6	12	24	
HR+	Абс. 76	76	-	-	-
S	% 100	100,0	-	-	-
HR+	Абс. 42	42	-	-	-
SZ	% 100	100,0	-	-	-
HR+	Абс. 50	32	18	-	-
SZE	% 100	64,0±6,8	36,0±6,8	-	-
HR+	Абс. 23	-	6	8	9
SZE+KmPto	% 100	-	26,1±9,1	34,8±9,9*	39,1±10,2*
HR+	Абс. 32	-	-	6	26
SZE+KmPto+Fq	% 100	-	-	18,8±6,9*	81,2±6,9*
HR+	Абс. 27	-	-	2	25
SZE+KmPto+(Cm/Cs)	% 100	-	-	7,4±5,0*	92,6±5,0*
Всего:	Абс. 250	150	24	16	60
	% 100	60,0±3,1	9,6±1,9	6,4±1,5	24,0±2,7

Примечание: Н – изониазид, R – рифампицин, S – стрептомицин, Z – циклосерин, E – этамбутол, Km – канамицин, Pto – протионамид, Fq – фторхинолоны, Cm – капреомицин, Cs – циклосерин. \* – p<0,05 между больными с различным характером МЛУ МБТ.

позволил установить, что частота побочного действия Ras составляла 78,1%, Pt – 50,1%, Cs – 47,1%, K – 42,3%, Cap – 23,1%, ломефлоксацин – 17,7%, ципрофлоксацин – 14,6%, офлоксацин – 10,8%, левофлоксацин – 1,2%. Органные осложнения при комбинированной химиотерапии резервными ПТП со стороны ЖКТ (тошнота, изжога, рвота, боли в животе, диарея) наблюдались у 42,8%, со стороны печени (повышение трансаминаз, лекарственный гепатит) – у 29,9%, со стороны центральной и периферической нервной системы (головные боли, нарушения сна, депрессия, психоз, парестезии, ототоксичность и т.п.) – у 19,7%, со стороны крови (анемия, агранулоцитоз, лимфопения) – у 18,4%, нарушения функции почек – у 16,6%, электролитные нарушения – у 16,1% больных. Кожно-аллергические осложнения и реакции гиперчувствительности наблюдались у 9% пациентов. Другие медикаментозные осложнения, такие как артралгии, гипотиреозидизм, нарушения сердечно-сосудистой системы, органов зрения встречались с частотой 0,6-7,7% случаев. Применение комплексного патогенетического лечения, как и непродолжительные перерывы в лечении, позволили у 205 (82%) из 250 больных с медикаментозными осложнениями на резервные ПТП устранить нежелательные эффекты химиотерапии и продолжить лечение, не меняя комбинации назначенных ПТП. У 44 пациентов (17,7%) медикаментозные осложнения носили неустрашимый характер и требовали отмены конкретного лекар-

ства, вызвавшего тяжелый побочный эффект, с изменением начального режима химиотерапии. Из 44 больных с неустрашимыми осложнениями у 13 пациентов они проявлялись тяжелыми нейротоксическими проявлениями, у 10 – аллергическими реакциями с поражением кожных покровов, у 7 – лейкомоидными реакциями у 7 – стойкой эозинофилией, у 5 – лекарственным гепатитом и у 2 – лекарственным поражением почек. Чаще всего данные реакции наблюдались у пациентов, в режимах которых использовался Ras, Cs и Cm, особенно если они сочетались с фторхинолонами, что существенно снижало эффективность химиотерапии больных с МЛУ к основным и резервным ПТП.

### Заключение

Спектр МЛУ очень различен и требует более четкой дифференциации не по всей группе больных, а по конкретному характеру чувствительности МБТ к ПТП, при этом МЛУ к основным ПТП характерно для впервые выявленных больных, а МЛУ к основным в сочетании с резервными ПТП более характерно для рецидивов и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. В виду этого в клинической практике и показателях деятельности ПТД целесообразно делить больных туберкулезом легких с МЛУ на 2 группы: I группа для больных с МЛУ к основным ПТП и II группа для больных с МЛУ к основным и резервным ПТП. Больные I группы имеют лучший клинический



прогноз в плане проведения химиотерапии резервными ПТП, коллапсотерапии и оперативным вмешательствам, потому что имеют определенных резерв ПТП для послеоперационного лечения. Больные II группы имеют более неблагоприятный прогноз и химиотерапия резервными ПТП не является эффективной, а проведение хирургического лечения вызывает определенные трудности. Это ставит вопрос об их изоляции в специализированные учреждения, т.к. являясь постоянными выделителями МБТ с тотальной лекарственной устойчивостью, создают высокий риск заражения этими МБТ здорового населения, а так же способствуют неблагоприятной эпидемиологической ситуации в стране.

#### Литература

1. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М. – 2009. – 36 с.
2. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких. // Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 5-14.
3. Мишин В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – 2009. – 201 с.
4. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. – М. – 1970. – 400 с.
5. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. – М. – 1980. – 279 с.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-world-wide. // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2006. – v.55. – P. 301-305.
7. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. – WHO. – 1997. – 47 p.

#### Резюме

В статье приводятся данные когортного анализа по эффективности лечения 250 больных деструктивным туберкулезом легких через 24 месяца, при этом в 67,2% случаев выявлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к основным препаратам и в 32,2% к основным и резервным. Больные с МЛУ к основным препаратам могут эффективно лечиться резервными, а при МЛУ к основным и резервным препаратам химиотерапия практически малоэффективна. У этих больных, кроме химиотерапии, должны обязательно применяться коллапсотерапия и хирургическое лечение.

#### Summary

#### Treatment of destructive pulmonary tuberculosis producing mycobacteria resistant to both main and reserve preparations

The paper carries the results of a cohort analysis of treatment efficacy for 250 patients with destructive

pulmonary tuberculosis who were followed up 24 months after the treatment, which shows that 67.2% of the patients developed a multiple drug resistance (MDR) to the main group of preparations, while 32.2% to both main and reserve ones. The former can continue effective treatment by switching over to reserve drugs. For the latter, however, chemotherapy becomes much less effective and has therefore to be reinforced with collapse therapy or surgery.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОТОРАКСА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНЫМ ХАРАКТЕРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

**В.Ю. Мишин<sup>1</sup>, В.И. Чуканов<sup>2</sup>,  
Д.Б. Гиллер<sup>2</sup>, А.В. Мишина<sup>1</sup>**

Московский государственный медико-  
стоматологический университет<sup>1</sup>,  
Центральный НИИ Туберкулеза РАМН<sup>2</sup>,  
Россия

В доантибактериальный период искусственный пневмоторакс (ИП) был основным методом лечения больных деструктивным туберкулезом легких [11, 12]. Однако и в период появления противотуберкулезных препаратов многие фтизиатры предупреждали, что ИП наряду с химиотерапией должен оставаться основным методом лечения больных деструктивным туберкулезом легких, в том числе с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [6, 7, 9].

В современных эпидемиологических условиях в РФ через 12 месяцев химиотерапии клиническое излечение деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением у впервые выявленных больных наблюдалось всего в 33,9% случаев, а больных с рецидивами – только в 18,3% [8, 10]. При этом отмечается неуклонное нарастание больных с первичной и вторичной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ, которая в 2009-2010 гг. составляла, соответственно: 15,7-17,1% и 33,4-34,7%, что свидетельствует о снижении эффективности применяемых режи-

мов химиотерапии и возвращает таких больных в доантибактериальный период [5].

В литературе современного периода имеются немногочисленные работы, посвященные изучению эффективности ИП при деструктивном туберкулезе легких [1, 2, 3, 4] и практически отсутствуют публикации, посвященные его применению у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

**Цель.** изучение сравнительной эффективности ИП в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких у больных с различным характером лекарственной чувствительности МБТ.

**Материал и методы.** Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по единому протоколу 280 больных в возрасте 18-56 лет, мужчин было 64,3% и женщин – 35,7%. Основными критериями включения в исследования были пациенты с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом заболевания с бактериовыделением, имеющие в легких свежие формирующиеся или сформированные каверны без выраженных фиброзных изменений. Каверны размером до 2 см в диаметре были у 18,9% больных, размером 2-4 см – 56,5% и более 4 см – у 24,6%. Диссеминированный туберкулез легких был у 17,8% больных, инфильтративный – у 44,6% и кавернозный – у 37,6%.

Больные рандомизированы на 4 группы по 70 пациентов. К I группе относили больных с сохраненной чувствительностью или монорезистентностью МБТ, ко II – с полирезистентностью, к III – с МЛУ к основным ПТП и к IV – с МЛУ к сочетанию основных и резервным ПТП. Каждую группу подразделяли на 2 подгруппы по 35 пациентов: основную, в которой больные лечились ХТ и ИП (подгруппы IA, IIA, IIIA, IVA) и контрольную, пациенты которой получали только ХТ (подгруппы IB, IIB, IIIB, IVB).

Химиотерапия применялась в соответствии с Приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 года. Для наложения и поддержания ИП использовали пневмотораксный аппарат АПП-400-01 по методике Ф.А.Михайлова [6]. Показанием к применению ИП служило сохранение каверн в легких в течение более чем 2 месяцев от начала химиотерапии, выявление лекарственной устойчивости, медикаментозные осложнения, рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение. Оценка эффективности лечения проводилась по показателям прекращения бактериовыделения методом посева и закрытия каверн в легких через 6 и 12 месяцев лечения.

**Результаты исследования.** Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева и закрытия каверн в легких у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 1.

У больных IA и IB подгруппы, через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения было установлено, соответственно: в 100% и 97,1% случаев. В то же время закрытия каверн в легких в IA подгруппе было в 1,6 раза выше, чем в IB, соответственно: у 80% и у 48,5% ( $p<0,05$ ). Через 12 месяцев лечения каверны в легких оставались только у 5,7% больных IA подгруппы и у 31,4% – IB, что было на 25,7% меньше, чем у пациентов IA подгруппы ( $p<0,05$ ).

Через 6 месяцев лечения в IIA подгруппе прекращение бактериовыделения и закрытия каверн было достигнуто, соответственно: у 85,7% и 45,7% больных, в то время как во IIB подгруппе эти показатели были существенно ниже, соответственно: 40,0% и 17,1% ( $p<0,05$ ). Через 12 месяцев у больных IIA подгруппы прекращение бактериовыделения возросло до 91,5% случаев и закрытия каверн – до 74,3%, в то время как у больных IIB подгруппы эти показатели были существенно меньше, соответственно: 77,1% и 54,3% ( $p<0,05$ ).

Через 12 месяцев лечения у больных IIIA подгруппы прекращение бактериовыделения было установлено в 88,6% случаев и закрытия каверн – в 74,3%, а у больных IIIB, соответственно: в 71,4% и 47,1% ( $p<0,01$ ).

Через 12 месяцев лечения в IVA подгруппы, где применялся только ИП, в виду тотальной устойчивости МБТ ко всем ПТП, прекращения бактериовыделения было у 88,6% больных и закрытия каверн – у 65,8%, в то время как в IVB подгруппе, где из-за тотальной устойчивости ХТ не применялась и больные получали только комплексное патогенетическое лечение, прекращения бактериовыделения и закрытия каверн, ни удалось, ни в одном случае ( $p<0,001$ ).

Значимыми факторами, влияющими на эффективность ИП, были размеры каверн. Так, каверны размером до 2 см в диаметре через 6-8 месяцев лечения ИП закрывались в 100% случаев независимо от характера лекарственной чувствительности МБТ. Каверны размером 3-4 см в диаметре через 10-12 месяцев закрылись у 66,7% больных с полирезистентностью МБТ, у 41,7% – с МЛУ к основным ПТП и 22,2% – с МЛУ к сочетанию основных и резервным ПТП. Каверны более 4 см в диаметре практически не закрывались и через 12 месяцев лечения.

Эффективность ИП по критерию закрытия каверн также существенно зависела от наличия плевропульмональных спаек. Общая частота спаек, выявленных у больных IA, IIA, IIIA и IVA подгруппы составила, соответственно: 45,7%, 68,7%, 51,6% и 75%, т.е. увеличивалась параллельно с длительность предшествующей химиотерапии и нарастанием степени лекарственной устойчивости МБТ. В отсутствие плевральных спаек закрытие каверн в легких через 12 месяцев лечения наступало в IA подгруппе у 100% пациентов, во IIA – у 90%, в IIIA – у 86% и в IVA – в 75%. Напротив, при наличии плевропульмональных спаек через 12 месяцев заживление каверн было достигнуто, соответственно: в 71,4% больных IA подгруппе и в 44-60% случаев в IIA, IIIA и IVA – только благодаря оперативному пережиганию плевропульмональных спаек.

Осложнения были немногочисленны и не требовали отмены ИП. Так, среди 126 больных с ИП у 21 (16,7%) был реактивный плеврит, купированный применением противовоспалительных и нестероидных препаратов, у 16 (12,6%) – подкожная эмфизема, не требующая лечения и рассасывающаяся самостоятельно, и у 7 (5,6%) – травматический пневмоторакс, требующий удаления воздуха из плевральной полости, после чего лечение ИП продолжалось.

У больных IA подгруппы, при применении

ХТ и ИП, закрытие каверн происходило в 42,9% случаев очагами, в 40% – рубцом, в 11,4% – туберкулемой и у 5,7% санированной тонкостенной полостью; у больных IB подгруппы, при ХТ, эти показатели составляли соответственно: 20,0%, 36,7%, 13,3% и 30% (p>0.05) (таб. 1).

У больных IIA подгруппы закрытие каверн происходило в 31,2% случаев очагами, в 28,1% – рубцом, у 12,5% – туберкулемой, у 18,8% – санированной тонкостенной полостью и у 9,4% пациентов оставались активные каверны с бактериовыделением, а у больных IIB заживление было, соответственно: 19,4%, 25,8%, 12,9%, 25,8%, и 16,1%. У больных IIIA подгруппы закрытие каверн происходило в 29% случаев очагами, в 25,8% – рубцом, у 16,1% – туберкулемой, у 29% оставалась санированная тонкостенная полость, а у больных IIIB подгруппы, соответственно: 6,7%, 26,7%, 26,7%, 13,3% и у 26,7% пациентов оставались активные каверны с бактериовыделением (p>0.01). У больных IVA подгруппы с МЛУ МБТ закрытие каверн при применении только ИП происходило в 15,6% случаев очагами, в 21,8% – рубцом, в 25% – туберкулемой, у 34,4% – санированной тонкостенной полостью и у 3,1% пациентов оставались активные каверны с бактериовыделением, в то время как всех у больных IVB подгруппы оставались активные каверны в легких (p>0,001).

Таблица 1

**Частота и сроки прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких у больных в наблюдаемых группах (M±m)**

Группа больных	Число больных	Сроки прекращения бактериовыделения (мес.)		МБТ+ через 12 мес. лечения	Сроки закрытия каверн в легких (мес.)		Каверна+ через 12 мес. лечения	
		6	12		6	12		
I	A	Абс. 35 % 100	35 100,0	- -	- -	28 80,0±6,7*	5 14,3±5,9	2 5,7±3,9*
	B	Абс. 35 % 100	34 97,1±2,8	1 2,9±2,8	- -	17 48,5±8,4*	7 20,0±6,7	11 31,4±7,8*
II	A	Абс. 35 % 100	30 85,7±5,9*	2 5,7±3,9*	3 8,5±4,7*	16 45,7±8,6*	10 28,6±7,6	9 25,7±7,3*
	B	Абс. 35 % 100	14 40,0±8,2*	13 37,1±8,1*	8 22,9±7,1*	6 17,1±6,3*	13 37,1±8,1	16 45,7±8,4*
III	A	Абс. 35 % 100	28 80,3±6,7*	3 8,6±4,7*	4 11,4±5,3*	15 42,9±8,3*	11 31,4±8,2	9 25,7±7,4*
	B	Абс. 35 % 100	12 34,2±8,0*	13 37,1±8,1*	10 28,6±7,6*	6 17,1±6,3*	14 40,0±8,2*	15 42,9±8,4*
IV	A	Абс. 35 % 100	23 65,7±8,0	8 22,9±7,1	4 11,4±5,3*	13 37,1±8,1	10 28,6±7,6*	12 34,2±8,0*
	B	Абс. 35 % 100	- -	- -	35 100,0*	- -	- -	35 100,0*

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении между подгруппами А и В в наблюдаемых группах.

### Заключение

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования доказали высокую эффективность ИП при деструктивном туберкулезе легких, что в полной мере можно отнести к инновационной технологии лечения больных в современных эпидемиологических условиях. ИП существенно повышал эффективность химиотерапии, как у больных с сохраненной чувствительностью МБТ, так и у больных с тотальной лекарственной устойчивостью, где химиотерапия не показана. Длительность применения ИП должна определяться размером каверн в легких и характером лекарственной чувствительности МБТ: при кавернах малого размера до 2 см в диаметре и при сохраненной чувствительности или лекарственной устойчивости МЛУ к основным ПТП лечение проводится в течение 6-12 месяцев; при кавернах среднего размера до 4 см в диаметре и лекарственной устойчивости МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП – в течение 1,5-3 лет. При наличии плевропульмональных спаек необходимо их обязательное оперативное пережигание.

### Литература

1. Андренко А. А., Федорова М.В., Грищенко Н.Г., Таджикив Н.В. Роль искусственного пневмоторакса в комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких. // Пробл. туб. – 1995. – № 1. – С. 43-45.
2. Баранчукова А. А. Возможности 2-4 месячного коллапса легкого при внутривенной интермиттирующей терапии больных распространенным деструктивным туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск. – 1998. – 17 с.
3. Кильдюшева Е. И. Эффективность комбинированной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких в сочетании с краткосрочным искусственным пневмотораксом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2001. – 22 с.
4. Краснов В. А., Андренко А.А., Белявский В.Е., Грищенко Н.Г., Параскун В.Г. Возможности искусственного пневмоторакса в хирургии прогрессирующего двустороннего деструктивного туберкулеза легких. // Пробл. туб. – 1994. – № 6. – С.31-34.
5. Мишин В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – 2009. – 201 с.
6. Михайлов Ф.А. Теория и практика лечебного пневмоторакса. – М. – 1952. – 52 с.
7. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. – М. – 1970. – 400 с.
8. Сон И.М., Нечаева О.Б., Стерлигов С.А., Кучерявая Д.А., Богородская Д.А., Дудина А.Г., Одинцов В.Е. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2009-2010 гг. Статистические материалы. – М. – 2010. – 60 с.
9. Шебанов Ф. В. Коллапсотерапия легочного туберкулеза. – М. – 1950. – 107 с.

10. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 году. – М. – 2009. – 143 с.

11. Штернберг А.Я. Искусственный пневмоторакс при туберкулезе легких. – М. – 1921 – 149 с.

12. Эйнис В.Л. Коллапсотерапия при туберкулезе легких. // Пробл. туб. – 1945. – № 2. – С. 12-14.

### Резюме

В статье приводятся данные по эффективности искусственного пневмоторакса у 280 больных деструктивным туберкулезом легких. Установлена высокая эффективность искусственного пневмоторакса по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких, в том числе у больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к основным и резервным препаратам. Приводятся рекомендации по применению искусственного пневмоторакса у больных деструктивным туберкулезом легких с различным характером лекарственной устойчивости микобактерий.

### Summary

#### Artificial pneumothorax as part of complex treatment of desructive pulmonary tuberculosis in patients with different types of mycobacterial drug resistance

The paper provides the evidence of effective use of artificial pneumothorax in 280 cases of destructive pulmonary tuberculosis. The technique has been found to be highly effective in terms of bacterial control and cavern closure even in patients with multiple drug resistance of mycobacterium to both main and reserve preparations. The paper also offers recommendations as to the use of artificial pneumothorax in patients with destructive TB and different types of mycobacterium resistance to drugs.

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛИКОНОВОГО ИМПЛАНТА В СОЧЕТАНИИ С КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИЕЙ В ХИРУРГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

*К.Д. Еримбетов, А.Ш. Зетов, В.И. Фирсов, А.Д. Малбасканов, Б.У. Бектурсинов*

Национальный Центр проблем туберкулеза Республики Казахстан, отделение хирургического лечения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью  
г. Алматы

Общеизвестно, что главным препятствием на пути эффективной борьбы с туберкулезом явля-

ется лекарственная устойчивость антибактериальным препаратам, среди которой широкая лекарственная устойчивость (ТБ ШЛУ), является самой опасной и практически не поддающееся химиотерапевтическому лечению. В данной ситуации для излечения данной категории больных необходимо предпочтение отдавать хирургическим методам лечения.

Но и при хирургических вмешательствах эффективность лечения находится в зависимости от наличия лекарственной устойчивости МТ к применяемым АБП [3,13].

Эффективность хирургических методов лечения при поли- и мультирезистентном туберкулезе составляет 74,2 - 82,7%, при летальности 7,4%, а по сообщению ряда авторов послеоперационная летальность достигает 20% [4,9,12].

Богуш Л.К (1970) подчеркивал, что «резекция не может разрешить проблему эффективной хирургической помощи большей части больных с хроническими формами фиброзно-кавернозного туберкулеза». Он рекомендовал шире использовать менее радикальные, щадящие этапные хирургические методы – экстраплевральную торакопластику, кавернотомию [6]. По сообщениям ряда авторов эффективность коллапсохирургических методов превышает 75% стойкого излечения [2,7].

Применение хирургических методов лечения на фоне химиотерапии антибактериальными препаратами резервного ряда у больных с ТБ ШЛУ позволило достигнуть конверсии мазка мокроты в 65,5% [5].

Известно множество методов коллапсохирургического лечения больных туберкулезом легких. Наиболее известный способ экстраплеврального пневмолиза с интраоперационной пломбировкой при лечении деструктивных форм туберкулеза легких [11].

В целях пломбировки было предложено использовать более 50 различных материалов, а именно: жировую ткань, парафин, вазелин, целлюлозу, полиакрилат, поролон, йодолипол, полистан, и др. [6,10,14].

Все ранее предложенные и внедренные до настоящего времени в практику пломбировочные материалы при операциях экстраплеврального пневмолиза обладают аллогенностью и вызывают биологически обусловленные реакции отторжения пломбы, степень которых зависит от иммунологической несовместимости, длительности сроков рассасывания, инкапсуляции и тканевой трансформации, склонностью к образованию про-

ложней, миграцией пломбы и развитию торакальных и легочно-плевральных свищей.

В настоящее время медицина на основе современных технологий располагает различными видами силиконовых изделий медицинского назначения, среди которых широкое распространение имеет силиконовые импланты молочной железы на основе силиконового геля.

В последние годы широкое распространение в хирургической практике лечения туберкулеза нашло использование клапанной бронхоблокации (производитель ООО «Медланг»), которая направлена на блокаду дренирующего бронха, вызывая гиповентиляцию или ателектаз пораженного туберкулезом участка легкого [8].

В отделении хирургического лечения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью Национального центра проблем туберкулеза Республики Казахстан разработана методика использования силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокации, в рамках выполнения коллапсохирургических вмешательств у больных с подтвержденной ТБ ШЛУ.

Ввиду малочисленности клинического материала мы приводим описательную статью об опыте применения данной методики.

**Цель.** Достижение стабилизации специфического процесса и прекращения бактериовыделения легких, путем выполнения селективного коллапса легкого силиконовым имплантом и клапанной бронхоблокации при хирургическом лечении больных с широкой лекарственной устойчивостью.

**Материалы и методы.** Проведен описательный анализ хирургического лечения 5 больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью, оперированных на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) второго и третьего ряда в отделении хирургического лечения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью Национального центра проблем туберкулеза Республики Казахстан.

Количество женщин в основной группе было 4 (80,0%), а мужчин 1 (20,0%).

В большинстве случаев это были лица молодого возраста, до 26 лет, удельный вес их составил 80,0%, одному пациенту было 46 лет (20,0%).

По типу заболевания все пациенты были с неудачами лечения, связанных с отсутствием эффекта от консервативного предыдущего лечения.

Длительность заболевания туберкулезом у 3 больных составила 3 года, у 2 -5 лет.

У всех 5 установлен фиброзно-кавернозный туберкулез легких, среди которых локализация туберкулезного процесса в двух случаях определена в С2 слева, в другом с С6 справа, и у остальных 2 больных - кавернозный процесс верхней доли сочетался с поражением С6.

В связи длительным периодом химиотерапевтического лечения все больные до операции страдали многими сопутствующими заболеваниями как хронический гастрит, дуоденит, холецистит, анемия, хронический гепатит.

У всех больных выявлены признаки иммунодепрессии. Сахарный диабет 2 типа сопутствовал у одной больной.

Исследование мокроты методом микроскопии и посева на МБТ при поступлении во всех случаях показало положительные результаты с градацией МБТ в мокроте до 3+ и 4+.

Спектр лекарственной устойчивости (ЛУ) в обеих группах представлен сложной комбинацией ПТП первого и второго ряда, где практически у всех больных установлена тотальная лекарственная устойчивость.

До госпитализации на оперативное лечение все больные получали схему лечения антибактериальными препаратами второго и третьего ряда, которые включали в себя: амикацин или капреомицин, циклосерин, моксифлоксацин или офлоксацин, протионамид, пипразинамид, амоксициллин/клавулановая кислота, кларитромицин.

Данное лечение больные получали в течение 24 месяцев, и ввиду отсутствия эффективности применяемой консервативной терапии, больным было предложено оперативное лечение.

Оценку эффективности хирургического лечения определяли:

- по результатам исследования мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) методом микроскопии и бактериологического посева на среду Левенштейна-Йенсена;
- по закрытию полости распада (каверны) при рентгеномографических исследованиях (в динамике).

Методика хирургического лечения у трех больных заключалась в экстраплевральном установлении силиконового импланта фирмы «Mentor» в сочетании с клапанной бронхоблокацией на фоне коллапсохирургического вмешательства, у двух в экстраплевральном установлении силиконового импланта фирмы «Mentor» в сочетании с клапанной бронхоблокацией без торакопластики.

Клапанная бронхоблокация дренирующего бронха выполнялась до оперативного вмешательства.

**Результаты.** Хирургическое лечение 5 (100%) больным применено на фоне химиотерапии препаратами третьего ряда.

Характер оперативных вмешательств представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Характер оперативных вмешательств у больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью.

Характер операции	Число больных	
	абс.	%
Торакопластика с использованием силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокацией	2	40,0
Применение силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокацией	3	60,0
Всего	5	100,0

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось.

Наблюдение за больными в течение одного месяца после операции показали следующие результаты:

- В 2 (40,0%) случаях через 2 недели отмечено прекращение бактериовыделения определенной методом бактериоскопии.
- В остальных 3 (60,0%) случаях градация бактериовыделения уменьшилась с 3+ до 1+ МБТ в мокроте определенной методом бактериоскопии.

Во всех случаях взяты анализы мокроты на культуральные исследования, которые находятся в работе.

При рентгеномографических исследованиях легких, в динамике, отмечается признаки значительного коллапса над кавернозными изменениями: у 2 больных полностью спадение каверны, у остальных 3 больных уменьшение размеров каверн до щелевидных форм, уменьшении инфильтрации легочной ткани.

### Заключение

Таким образом, применение силиконовых имплантов в сочетании с клапанной бронхоблокацией в хирургическом лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью является позитивным и перспективным направлением во фтизиохирургии.

### Список литературы

1. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М. Медицина. 1979; 296 с.
2. Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А. и др. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Туберкулез - старая проблема в новом тысячелетии: Международная конференция. Новосибирск. 2002; 60.
3. Джунусбеков А.Д. Резекция легких у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: автореф....канд.мед.наук: 21.10.64. М., 1964; 19 с.
4. Еримбетов К.Д. Повышение эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких при сочетании хирургических методов с адекватной химиотерапией. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003;4: 39-41.
5. Yerimbetov K., Abildaev T., Alenova A., Zetov A. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensively resistant tuberculosis. Medical and Health Science Journal. 2011;5: 84-87.
6. Кекин Е.С. Экстраплевральная пломбировка гемиторакса сухим фибриногеном после резекции легкого у больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза. 1983;1: 52-55.
7. Левин А.В., Кагаловский Г.М. Щадящая коллапсохирургия. Барнаул. 2000;175 с.
8. Левин А.В., Цеймах Е.А., Самулейнков А.М., Зимонин П.Е., Омельченко С.А., Чуканов И.В. Клапанная бронхоблокация в лечении больных распространенным лекарственно- устойчивым туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза. 2007;4:13-16.
9. Мишкинис К., Каминскайте А., Пурванецкене Б. Результаты лечения полирезистентного туберкулеза по данным республиканской туберкулезной больницы Сантаришкес. Пробл. туберкулеза. 1999;1: 30-31.
10. Петрунин А.Г. Новый способ коррекции гемиторакса при резекциях легкого. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М. 1980; 23 с.
11. Пушкаренко Б.Т. Об уменьшении плевральной полости при частичных резекциях легкого. Грудная хирургия. 1971;6:75-77.
12. Репин, Ю.М., Аветисян А., Елькин А.В., и др. Значение лекарственной устойчивости микобактерий в хирургии туберкулеза легких. Пробл. туберкулеза. 2001; 9: 6- 10.
13. Фролов Г.А., Попкова Н.Л., Калашников А.В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. Пробл. туберкулеза. 2002;7: 15- 18.
14. Ямпольская В.Д. Экстраплевральный пневмоторакс и олеоторакс при туберкулезе легких. М. Медицина. 1963; 3.

### Резюме

В настоящей статье описан опыт применения методики селективного коллапса легкого силиконовым имплантом в сочетании с клапанной бронхоблокацией, в рамках выполнения коллапсохирургических вмеша-

тельств у 5 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с подтвержденной ТБ ШЛУ. В послеоперационном периоде наблюдается положительная рентгенологическая картина и конверсия мокроты.

### Summary

#### The experience of silicone implant implementation associated with valve bronchoblocation in the surgery of pulmonary XDR tuberculosis

In this paper is described the experience of the implementation of the method of selective collapse of the lung through silicone implant associated with valve bronchoblocation intra collapse-surgical interventions for 5 patients with confirmed fibrocavernous pulmonary XDR tuberculosis. During post-operative period the positive roentgenological picture and sputum smear conversion were observed.

## TUBERCULOZA ȘI ASPERGILOMUL PULMONAR – CAZ CLINIC

*Elena Tudor, I. Haidarlî, Gh. Groza, S. Ciobanu, V. Cunișchi, M. Tolmaciov, P. Cibotaru, Zinaida Luchian*

Tuberculoza și aspergiloza sunt două dintre cele mai comune infecții pulmonare cronice. Ambele infecții pot decurge atât manifestant cât și latent. Spectrul aspergilozelor pulmonare cuprinde mai multe entități clinice, cele mai frecvente fiind: aspergiloza bronhopulmonară alergică, aspergiloza cronică necrotizantă, aspergiloza angioinvasivă și aspergilomul pulmonar.

Aspergilomul pulmonar sau aspergiloza saprofitică reprezintă o formațiune rotundă (micetom), cea mai frecvent diagnosticată, este noninvasivă și implică colonizarea unor cavități pulmonare preexistente (tuberculoză, abces pulmonar, sarcoidoză, bronșiectazii, chist hidatic [20, 14].

### Prezentare de caz

Pacient de sex masculin, în vârstă de 45 de ani, din mediu urban, cu antecedente de tuberculoză pulmonară. Din luna mai a. 2006 a urmat tratament antituberculos conform strategiei DOTS, categoria I. După faza intensivă a abandonat tratamentul. Re-tratament în perioada februarie-iunie anul 2007 conform categoriei II, DOTS și din nou abandon.

Acuze la tuse cu secreții mucopurulente neînsemnate, hemoptizii repetată, dispnee la efort fizic moderat, scădere ponderală, inapatență, transpirație nocturnă – simptome apărute la începutul lunii octombrie anul 2010. La examenul clinic auscultător – murmur

vezicular, pe dreapta respirație aspră. Probele de laborator în limite normale, exclusiv VSH-ul - 36 mm/oră. Seronegativ HIV. BAAR-neg. (nr. 16958, 26.10.10; nr. 19266 din 30.11.10). Geno type MDR TB, tulpina izolată - pozitivă (nr. 16958 din 26.10.2010, HR). Cultura (nr. 16958, din 26.10.10) MBT++, rezistență HRES. Cultura sputei pentru flora nespecifică - sterilă (nr. 3528, 26.10.10). Fibro-bronhoscopic - endobronșită cronică catarală.

Radiografia toracică de incidență posteroanterioră evidențiază în  $S_{1,2}$  pe dreapta fibroză, cicatrice, opacități nodulare de intensitate medie, cavitate de distrucție net delimitată, de aproximativ 5,5x4,5 cm.

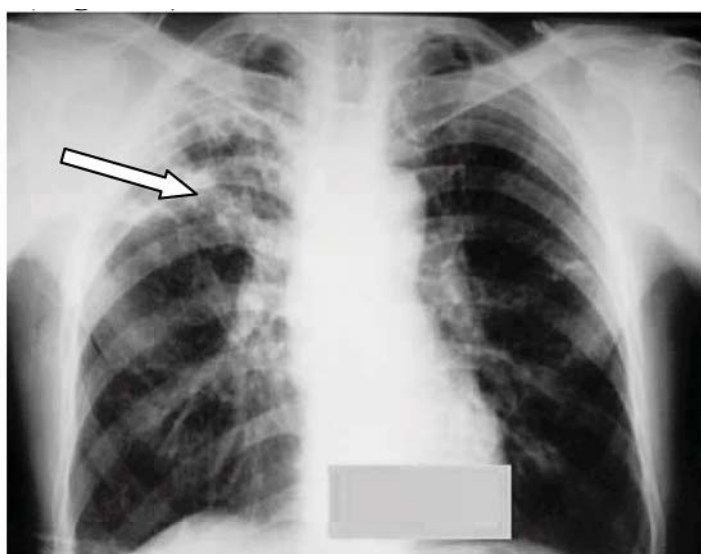


Figura 1. Radiografie toracică. Incidență posteroanterioră. În  $S_{1,2}$  pe dreapta o cavitate distructivă net delimitată, de aproximativ 5,5x4,5 cm, fibroză, cicatrice, opacități nodulare de intensitate medie. Pe stânga în  $S_6$  - unice opacități de intensitate medie

Pe stânga în  $S_6$  - unice opacități de intensitate medie, ce sugerează existența sechelelor pulmonare de tuberculoză (Fig. 1).

Tomograma lobului superior drept, adâncimea 7-8 cm, descoperă o cavitate de 5,5x4,5 cm, cu pereți groși, intracavitar se determină o formațiune rotundă, intensă, de 2,5x2,0 cm, înconjurată de un halou de aer în formă de semilună care sugerează prezența unui micetom (Fig. 2).

Hemoptizii repetate, prezența unei cavități de dimensiuni mari cu micetom intracavitar în lobul superior drept a servit indicație pentru tratament chirurgical.



Figura 2. Tomograma lobului superior drept, la adâncimea 7-8 cm. Cavitate de dimensiuni 5,5x4,5 cm, cu pereți groși, întracavitar o formațiune rotundă, intensă, de 2,5x2,0 cm, înconjurată de un spațiu de aer

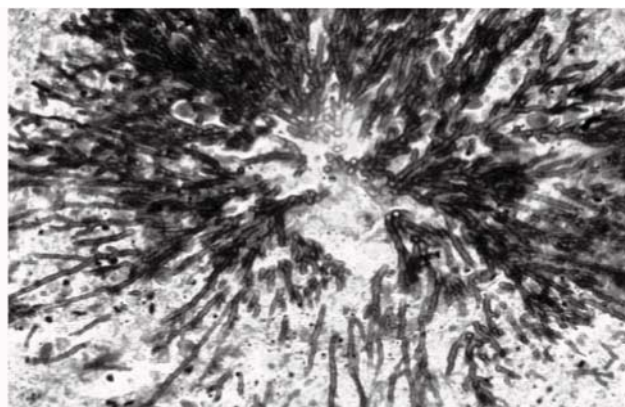


Figura 3. Dispoziție radială a miceliului aspergilos în țesutul pulmonar  
Colorație hematoxilină-eozină. Oc. 8, ob. 20.

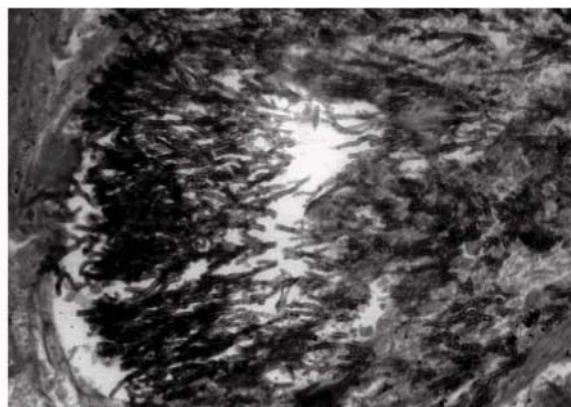


Figura 4. Situația intracavitară a miceliului aspergilos  
Colorație hematoxilină-eozină. Oc. 8, ob. 20



Pacientul a urmat tratament chirurgical: cavernotomie cu cavernomioplastie și toracoplastie de 7 coaste pe dreapta. Intervenția chirurgicală a decurs fără incidente sau accidente intraoperatorii. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații.

Examenul histopatologic a materialului rezecat a confirmat diagnosticul de aspergilom pulmonar, situat în cavitatea post-tuberculoasă, peretele căreia este constituit din țesut fibros cu formațiuni limfocitare solitare pe suprafața externă fără elemente tisulare caracteristice inflamației tuberculoase (Fig. 3, 4).

Evaluarea radiogramei de ansamblu a toracelui la o lună postoperator: stare după cavernotomie cu cavernomioplastie și toracoplastie de 7 coaste pe dreapta. Se remarcă comprimarea lobului superior și mediu al plămânului drept. Lobul inferior este pneumatizat. În S<sub>6</sub> pe stânga unice opacități de intensitate medie (Fig. 5).

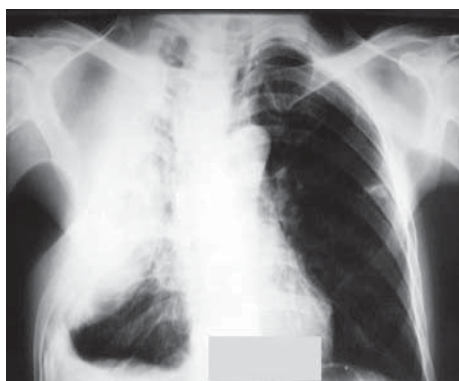


Figura 5. Radiografie toracică. Incidentă posteroanterioară

Comprimarea lobului superior și mediu al plămânului drept. Lobul inferior pneumatizat. În S<sub>6</sub> pe stânga unice opacități de intensitate medie.

**Diagnosticul final:** Tuberculoză pulmonară fibrocavitară localizată în lobul superior drept, complicată cu aspergilom intracavitar. Stare după cavernotomie și cavernomioplastie cu toracoplastie de 7 coaste dreapta. Abandon. Categoria II, BAAR-negativ (30. XI.10, nr. 19266, 3 probe). MDR. Rez: HRES (cultura nr. 16958 din 26.10.10).

**Discuții.** *Aspergillus* spp sunt microorganisme ubicuitare, prezente în apă, sol, aer, alimente și în mod caracteristic în materia vegetală aflată în proces de descompunere. Sunt fungi filamentoși, condiționat patogeni, care se găsesc frecvent ca saprofiți la nivelul căilor respiratorii. Există peste 350 de specii care aparțin genului *aspergillus*, dar majoritatea infecțiilor la om sunt determinate de *A. fumigatus* (80-90%) și *A. flavus* (5-10%), dar mai pot fi implicate și alte specii - *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus* [6].

Fungul tip vegetativ se prezintă sub formă de hife septate cu ramuri la 400 și cu capete de fructificare. Sporii (~ 3 μm în diametru) sunt inhalați aerogen și pătrunzând în alveolele pulmonare, generează reacție inflamatorie cu infiltrare de polimorfonucleare și macrofagi. Sporii germinează și produc hife care invadează țesutul pulmonar și vasele sangvine producând ocluzie și necroză hemoragică.

Unul dintre sindroamele importante provocate, la nivel pulmonar, de către *Aspergillus* spp este aspergilomul. Din factorii predictorii ai dezvoltării aspergilomului pulmonar este de menționat cavitatea pulmonară preexistentă. Cel mai frecvent aspergilomul este localizat în caverna pulmonară tuberculoasă (28%-78,3%), bronșectazii (14,6%-33,3%), abcesul pulmonar cronic (11,6%-11,9%) [15, 17, 13, 4]. Cazurile de asociere a tuberculozei multidrorezistente și aspergilomului pulmonar la unul și același pacient sunt unice. În literatură este prezentat un caz de asociere a tuberculozei multidrorezistente cu aspergilomul pulmonar și aspergiloza invazivă la o pacientă de 50 de ani diabetică cu abandon în anamneză [19].

Aspergilomul este un ghem fungic (micetom) compus din detritus celular, fibrină, hife fungice, mucus, și celule inflamatorii. Nu invadează pereții cavității în care se dezvoltă [3].

Aspergilomul pulmonar timp îndelungat poate evolua fără semne clinice. Cel mai important și frecvent semn este hemoptizia (66,6 %-96,15% cazuri) [4, 13, 18]. Demir A. și al. raportează hemoptizie la 75,6% din 41 de pacienți, inclusiv masivă (>300 ml în 24 ore) în 3 cazuri (7,3%). Groza Gh., în rezultatul unui studiu, efectuat pe un lot de 72 cazuri de aspergilom pulmonar dezvoltat în cavitate pulmonară post-tuberculoasă, menționează hemoptizie în 80,5% de cazuri și expectorație hemoptoică în 10% cazuri [11]. Hemoptizia severă sau fatală nu depinde de mărimea aspergilomului sau natura patologiei pulmonare preexistente [15]. Alte acuze sunt tusea, stare subfebrilă, dispnee, durere toracică, scădere ponderală, astenie fizică. [22, 12, 17].

În aspergilomul pulmonar, imaginile radiologice și cele obținute prin CT scan evidențiază, de regulă, o formațiune, mai rar multiple, situată în cavitate/cavități parțial înconjurată de un halou de aer în formă de semilună, nimb, aureolă – “fungus ball” (semnul Monod) [10]. Uneori, la schimbarea poziției corpului se schimbă poziția micetomului, adesea numai haloul de aer [1]. De obicei, este localizat unilateral cu predilecție în lobul superior sau segmentul superior al lobului inferior, mai rar are loc afectare bilaterală [17, 13]. Este demonstrat că un semn precoce de colonizare a cavității de către *Aspergillus* spp este îngroșarea pereților cavității [25]. Grosimea pereților cavității unde

se dezvoltă micetomul este variată și nu depășește 1,5 mm cu contur intern mai clar și mai neted față de exterior. Macroscopic în această perioadă cavitatea este acoperită de depuneri membranoase de culoare galbenă <3 cm grosime, format de miceliu și poate fi acoperită de conidiospori (spori exogeni formați de celule specializate numite fialide). În această perioadă este exprimat răspunsul imun. Structura micetomului poate fi omogenă și neomogenă, aceasta fiind datorată calcifierii nodulare a miceliului necrozat sau multiplexelor transparente areolare ale structurii spongioase a ciupercii. La bronhografia țintită se reușește contrastarea spațiului dintre micetom și peretele cavității și obținerea simptomului “halou de contrast”.

Diagnosticul aspergilomului pulmonar necesită coroborarea datelor clinice, radiologice, microbiologice, serologice, histopatologice. Un rol important în diagnosticul aspergilomului pulmonar joacă testele serologice. Astfel, în cazurile cu suspiciune clinică de aspergilom este utilă determinarea anticorpilor anti-*Aspergillus fumigatus* prin metoda de hemaglutinare indirectă (sunt detectați anticorpi totali – IgM, IgA, IgG), determinarea IgE specifice și antigenului galactomannan (o moleculă ce se găsește în peretele celular al speciilor de *Aspergillus*) [5, 24].

Reușita examenului culturii din spută în diagnosticul aspergilomului pulmonar este variată. Conform datelor unor autori rata creșterii culturii în spută a constituit de la 35% până la 84% și a răspunsului imun – 90% [17, 1, 21]. În aspergilomul pulmonar în mare parte este izolat *Aspergillus fumigatus* 69-75% cazuri, urmat de *Aspergillus niger* 9-13% [17, 21].

Alte teste recomandate pentru stabilirea diagnosticului sunt: hemoleucograma, biopsie tisulară (bronhoscopie cu biopsie), testarea cutanată pentru *Aspergillus* (rezultat imediat la testarea cutanată cu extrase de *Aspergillus*), identificarea ADN-ului specific micetelor cu ajutorul PCR-ului, prin utilizarea sondelor nucleice [28].

Diagnosticul diferențial se face cu hematomul, abcesul, neoplasmul, chistul hidatic, granulomatoza toracică Wegener, important de menționat că aspergilomul poate coexista în toate aceste maladii [2].

Strategia optimă de tratament al aspergilomului pulmonar rămâne controversată. În majoritatea cazurilor mărimea aspergilomului rămâne constantă, însă în aproximativ 10% din cazuri descrește în volum sau se rezolvă spontan fără tratament [8].

Din toate varietățile de opțiuni, chirurgia rămâne unica metodă oportună de tratament al aspergilomului pulmonar. Spectrul intervențiilor aplicate: pneumonectomie, bilobectomie, lobectomie, segmentectomie, lobectomie cu segmentectomie, cavernotomie, toracoplastie cu cavernotoracomoplastie [13, 4, 11,

29]. Indicațiile pentru tratament chirurgical la fel sunt controversate din cauza incidenței înalte a complicațiilor postoperatorii [13]. Rata complicațiilor postoperatorii variază (24,4%–40,2%) [7, 4, 18]. Cele mai frecvent întâlnite sunt: empiem (1,92-12,5%), reexpansionare incompletă (9,3-11,5%), hemoragie postoperatorie (4,1-5,7%), fistulă bronșică (2,5%), dehiscenta plăgii 1,92-2% [4, 11, 18]. În cazul raportat perioada postoperatorie a decurs favorabil în pofida tratamentului chirurgical radical – cavernomioplastie și toracoplastie de 7 coaste pe dreapta. Letalitatea postoperatorie este raportată între 1,3-7% [11, 18, 15].

Tratamentul chirurgical este indicat chiar și în cazurile asimptomatice [23, 18], nu numai în cazurile cu hemoptizie masivă [17], în cazuri cu rezerve pulmonare funcționale scăzute se recomandă embolizarea arterelor bronșice [24, 27].

Farmacoterapia adjuvantă cu antifungice nu modifică rezultatele tratamentului chirurgical pentru aspergilomul pulmonar, și poate provoca efecte adverse severe. Pacienții care nu prezintă probleme deosebite sunt ținuti în observație, iar medicamentele antifungice nu s-au dovedit de eficiență înaltă din motivul dezvoltării rezistenței la preparatele antifungice [17]. Jian Chen et al. (2005) demonstrează că rezistența *A. fumigatus* la itraconazol rezultă din mutațiile în gena *cyp51A*-gena care codifică enzima țintă pentru itraconazol [16].

Metode majore de tratament conservator include administrarea preparatelor antifungice (voriconazol, amfotericina B, caspofungin sau itraconazol) prin instilare intracavitară percutană și transbronșială [9, 26].

### Concluzii

Cazul reprezintă anumite particularități: abandon dublu al tratamentului antituberculos, hemoptizii repetate impun adresarea pentru asistență medicală, diagnosticul micetomului prin examen radiotomografic și diagnosticul de certitudine – cel histologic, evoluție postoperatorie pozitivă în pofida tratamentului chirurgical radical (traumatic).

### Bibliografie selectivă

1. Adil A, el Amraoui F, Kadiri R. *Role of computed tomography in pulmonary aspergillosis*. 20 cases Presse Med. 2001 Apr 7;30(13):621-5.
2. Ayman O. Soubani, MD; and Pranatharthi H. Chandrasekar, MD *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis*. Chest. 2002 Jun;121(6):1988-99.
3. Breitenbach, M., Cramer R., et al. *Fungal allergy and Pathogenicity*. 2002, 310 p. (p. 96), ISBN: 978-3-8055-7391-7.
4. Caidi M, Kabiri H, Al Aziz S, El Maslout A, Benosman A. *Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. 278 cases*. Presse Med. 2006 Dec;35(12 Pt 1):1819-24.

5. Chakrabarti A, Roy P, Jindal SK. *Evaluation of serological methods for determination of specific IgE in diagnosis of aspergillus lung disease. Indian J Med Res.* 1993 May;97:118-21.
6. Cohen J, Powdely WG. *Infections diseases, 2nd Ed.*, 2004.
7. Demir A, Gunluoglu MZ, Turna A, Kara HV, Dincer SI. *Analysis of surgical treatment for pulmonary aspergilloma. Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006 Oct;14(5):407-11.
8. Geftler WB. *The spectrum of pulmonary aspergillosis. J Thorac Imaging* 1992; 7:56-74.
9. Giron J, Poey C, Fajadet P, Sans N, Fourcade D, Senac JP, Railhac JJ. *CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. Eur J Radiol.* 1998 Oct;28(3):235-42.
10. Goldberg B. *Radiological appearances in pulmonary aspergillosis. Clin Radiol.* 1962 Apr;13:106-14.
11. Groza Gh. *Tratamentul chirurgical al aspergilozei pulmonare localizate (aspergilomul pulmonar).* Al III Congres Național de Ftiziopneumologie din R. Moldova. Chișinău, 2005, p. 263-267.
12. Gupta PR, Vyas A, Meena RC, Sharma S, Khasam N, Subramanian IM, Kanoongo D, Solanki V, Bansal A. *Clinical profile of pulmonary aspergilloma complicating residual tubercular cavitations in Northern Indian patients. Lung India.* 2010 Oct;27(4):209-11.
13. Guerra M, Santos N, Miranda J, Carlos Mota J, Leal F, Vouga L. *Surgical management of pulmonary aspergilloma Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2008 Jul-Sep;15(3):135-8.
14. Hede J, Bahot R, Shah JR. *Aspergilloma in sarcoidosis. Lung India.* 2009. Oct;26(4):127-9.
15. Jewkes J, Kay P H, Paneth M, and Citron K M. *Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. Thorax.* 1983, August; 38(8): 572-578.
16. Jian Chen, Houmin Li, Ruoyu Li, *Dingfang Bu and Zhe Wan Mutations in the cyp51A gene and susceptibility to itraconazole in Aspergillus fumigatus serially isolated from a patient with lung aspergilloma. Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 2005, 55, 31-37.
17. Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. *Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. Intern Med.* 2000, Mar;39(3):209-12.
18. Khan MA, Dar AM, Kawoosa NU, Ahangar AG, Lone GN, Bashir G, Bhat MA, Singh S. *Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: Nine year retrospective observational study in a tertiary care hospital. Int J Surg.* 2011, Jan 18. [Epub ahead of print].
19. Kumar AA, Shantha GP, Jeyachandran V, Rajkumar K, Natesan S, Srinivasan D, Joseph LD, Sundaresan M, Rajamanickam D. *Multidrug resistant tuberculosis co-existing with aspergilloma and invasive aspergillosis in a 50 year old diabetic woman: a case report. Cases J.* 2008, Nov 8;1(1):303.
20. Manzoor MU, Faruqui ZS, Ahmed Q, Uddin N, Khan A. *Aspergilloma complicating newly diagnosed pulmonary echinococcal (hydatid) cyst: a rare occurrence. Br J Radiol.* 2008, Dec;81(972):279-81.
21. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, Morrison VA, Pappas P, Hiemenz JW, Stevens DA; Mycoses Study Group. *The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis.* 2001, Dec, 1;33(11):1824-33.
22. Ruiz Júnior RL, de Oliveira FH, Piotto BL, Muniz FA, Cataneo DC, Cataneo AJ. *Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. J Coll Physicians Surg Pak.* 2010, Mar;20(3):190-3.
23. Sagan D, Goździuk K, Korobowicz E. *Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergilloma. J Surg Res.* 2010, Oct;163(2): 35-43.
24. Seki M, Maesaki S, Hashiguchi K, Tomiyama Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. *Aspergillus fumigatus isolated from blood samples of a patient with pulmonary aspergilloma after embolization. Intern Med.* 2000, Feb;39(2):188-90.
25. Severo L.C, Geyer G.R., Porto N.S. *Pulmonary aspergillus intracavitary colonisation (PAIS) // Mycopathologia.* 1990. vol.112, p. 93-104.
26. Tani S, Tomioka H, Tsuchimoto K, Kaneda T, Kubota M, Kaneko M, Fujii H. *A case of pulmonary aspergilloma successfully treated with transbronchial intracavitary itraconazole. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008, Dec;46(12):997-1002.
27. Yoo DH, Yoon CJ, Kang SG, Burke CT, Lee JH, Lee CT. *Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in patients with major hemoptysis: safety and efficacy of N-butyl cyanoacrylate. AJR Am J Roentgenol.* 2011, Feb;196(2):W199-204.
28. Yuen KY, Chan CM, Chan KM, Woo PC, Che XY, Leung AS, Cao L. *Characterization of AFMP1: a novel target for serodiagnosis of aspergillosis. J Clin Microbiol.* 2001, Nov;39(11):3830-7.
29. Гуля, Д.И., Хайдарлы И.Н. *Туберкулез и аспергиллез. Здравоохранение. Кишинев, 1978, № 2. с. 13-16.*

### Rezumat

Se prezintă un caz de aspergilom pulmonar asociat tuberculozei pulmonare multidrogrezistente. Pacient de 45 de ani, acuze la tuse cu secreții mucopurulente neînsemnate, hemoptizii repetată, dispnee la efort fizic moderat, scădere ponderală, inapetență, transpirație nocturnă. Abandon dublu al tratamentului antituberculos. Examenul radiotomografic sugerează prezența unui micetom. Seronegativ HIV. BAAR-negativ. Cultura pozitivă. Rezistență HRES. A urmat tratament chirurgical: cavernotomie cu cavernomioplastie și toracoplastie de 7 coaste pe dreapta. Aspergilom confirmat histologic, evoluție postoperatorie pozitivă în pofida tratamentului chirurgical radical (traumatic).

### Summary

#### Tuberculosis and pulmonary aspergilloma - clinical case

It presents a case of pulmonary aspergilloma associated with pulmonary multidrug resistant tuberculosis. A patient of 45 years accuses minor mucopurulent discharge cough, repeated hemoptysis, dyspnea on moderate exercise, weight loss, decreased appetite, night sweats. Double abandon TB treatment. Radiothomographic exam suggesting the presence of a mycetoma. HIV seronegative. AFB negative. Culture positive. HRES resistance. The patient had followed surgery treatment: cavernotomy with cavernioplasty and toracoplasty of 7 ribs on the right. Aspergillum histologically confirmed, positive postoperative course despite of the radical surgery treatment (traumatic).

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*А.В. Мишина, Н.Д. Ющук, В.Ю. Мишин*

Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

Эффективность стандартного режима химиотерапии, рекомендуемого ВОЗ как I (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол), у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, остается на довольно низком уровне. Это связано с распространенными формами заболевания, с выраженным иммунодефицитом и с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости микобактерия туберкулеза (МЛУ МБТ), а также с высокой частотой развития нежелательных побочных эффектов и медикаментозных осложнений [1, 4, 6, 9, 10, 11].

В этих клинических условиях обосновано включение в стандартный режим химиотерапии противотуберкулезных препаратов, обладающих высоким бактерицидным эффектом и низкой частотой нежелательных побочных эффектов, таких как фторхинолоны и феназид, эффективность которых была доказана в рандомизированных клинических исследованиях в лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких, без ВИЧ-инфекции [2, 3, 4, 5, 7]. В этих исследованиях было установлено, что среди фторхиноло-

нов более эффективным и менее токсичным был левофлоксацин. Феназид, новый препарат, синтезированный в РФ в 1990 году С.П.Гладких [2]. Он представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида, при этом благодаря блокаде хелатного центра молекулой железа феназид окисляется в крови и не метаболизируется в печени, как изониазид. Феназид полностью лишен гепатоксических побочных эффектов, а также практически не вызывает ангио- и нейротоксических осложнений и с успехом применяется в РФ у больных туберкулезом с сопутствующей патологией печени, сердечно-сосудистой и нервной системы и с психическими заболеваниями, а также у больных пожилого и старческого возраста [2, 4, 6, 7, 8].

**Цель.** Изучение эффективности режима химиотерапии, состоящего из феназида (Fn), рифампицина (R), пиразинамида (Z), этамбутола (E), амикацина (Am) и левофлоксацина (Lfl) в сравнении со стандартным режимом (применяемым в РФ, как ПБ в соответствии с Приказом МЗ РФ №109 от 23 марта 2003 года): изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), канамицин (Km) и офлоксацин (Ofl) и со стандартным режимом химиотерапии (рекомендуемым ВОЗ, как I): изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z) и этамбутол (E) у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по единому протоколу 120 впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в возрасте от 20 до 60 лет. Основными критериями включения пациентов в исследование являлась инфильтративная форма туберкулеза, наличие в легких деструктивных изменений и выявление МБТ методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды. При этом в исследование были включены пациенты с II и III стадией ВИЧ-инфекции, у которых количество CD4+ лимфоциты в периферической крови составляло от 500 до 200 в 1 мм<sup>3</sup> и в интенсивную фазу химиотерапии в течение 3 месяцев, по рекомендациям ВОЗ, не назначалась антиретровирусная терапия [10].

Больные рандомизированы на три группы. В 1-ю (основную) группу вошли 40 больных, которые в течение трех месяцев интенсивной фазы лечения получали режим химиотерапии: FnRZEAmLfl. 2-ю группу (сравнения) составили

40 пациентов, которые лечились HRZEKmOfI. В 3-ю группу (сравнения) вошли 40 больных, которые лечились: HRZE.

Больные в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность данных режимов химиотерапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Так, в 1-й группе поражение 1-2 сегментов легких установлено у 7 (17,7±6,0%) больных, 1 доли – у 25 (62,5±7,6%) и более 2 долей – у 8 (20,0±6,3%). Размеры каверн до 2 см в диаметре выявлены в 67,5±7,4% случаев (у 27 пациентов) и более 2 см – в 32,5±7,4% (у 13). Во 2-й и 3-й группе эти показатели составляли по поражению в легких, соответственно: у 8 (20,0±6,3%), 24 (60,0±7,7%), 8 (20,0±6,3%) и 7 (17,5±6,0%), 25 (62,5±7,6%), 8 (20,0±6,3%) больных ( $p>0,05$ ) и по размерам каверн, соответственно: в 70,0±7,2% (у 28 больных), в 30,0±7,2% (у 12 больных) и 72,5±7,0% (у 29 больных) 27,5±7,0% (у 11 больных) случаев ( $p>0,05$ ).

В 1-й группе лекарственная устойчивость МБТ была установлена у 19 (47,5±7,9%) больных, во 2-й – у 18 (45±7,8%) и в 3-й – у 17 (42,5±7,8%) ( $p>0,05$ ). При этом в 1-й группе монорезистентность выявлялась у 3 (7,5±4,2%) пациентов, полирезистентность – у 7 (17,5±6,0%) и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – у 9 (22,5±6,6%) больных. Во 2-й группе эти показатели составляли, соответственно: 10±4,7% (4 пациента), 15±5,6% (6 пациентов) и 20±6,3% (8 пациентов), а в 3-й 12,5±5,2%, (5 больных), 70,0±7,2% (28 больных) и (17,5±6,0%) (7 больных) ( $p>0,05$ ).

Результаты лечения оценивались по клиническим, микробиологическим и рентгено-томографическим показателям через 3 месяца интенсивной фазы химиотерапии.

**Результаты.** Сравнительный анализ динамики синдрома интоксикации, бронхолегочных проявлений болезни, клинического анализа крови и количества CD4+ лимфоцитов у больных 1-й, 2-й и 3-й группы показал более высокую эффективность режима химиотерапии FnRZEAmLfl и режима – HRZEKmOfI, по сравнению с режимом – HRZE у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Через 3 месяца лечения интоксикационный синдром и бронхолегочные проявления болезни

исчезли у всех (100%) больных 1-й и 2-й группы, а только у 61,7% – 3-й ( $p<0,05$ ).

Аналогичная тенденция выявлена и при изучении динамики показателей клинического анализа крови. Через 3 месяца лечения клинический анализ крови у всех (100%) больных 1-й и 2-й группы полностью нормализовался, в то время как у больных 3-й группы у 62,5% пациентов сохранялась ускоренная СОЭ ( $p<0,05$ ). При этом количество CD4+ лимфоцитов у больных 1-й и 2-й группы было в пределах нормы и ни в одном случае не снижалось менее 500 клеток в 1 мм<sup>3</sup> периферической крови. В то время как у больных 2-й группы в 35% случаев количество CD4+ лимфоцитов оставалось на уровне 300-200 клеток в 1 мм<sup>3</sup> периферической крови ( $p<0,05$ ).

Следовательно, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, наиболее эффективными режимами химиотерапии в купировании интоксикационного синдрома оказались режимы с использованием фторхинолонов (Lfl и OfI) и аминогликозидов (Am и Km).

Сравнительные данные эффективности лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких в наблюдаемых группах представлено в таб. 1.

Как следует из табл. 1 прекращение бактериовыделения методом микроскопии и посева мокроты на питательные среды через 3 месяца лечения в 1-й группе, где применялся режим химиотерапии FnRZEAmLfl, было установлено у 82,5% больных и во 2-й, где применялся режим – HRZEKmOfI, – у 70% ( $p<0,05$ ).

В то время как этот показатель у больных 3-й группы, где использовался режим химиотерапии: HRZE, составлял всего 42,5%, что было в 2 раза меньше, чем у пациентов 1-й группы, и в 1,6 меньше, чем – 2- группы ( $p<0,05$ ). При этом в 1-й и 2-й группе удалось добиться прекращения бактериовыделения в 100% случаев у больных с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, с монорезистентностью и полирезистентностью и у 44,4% пациентов с МЛУ. В то же время в 3-й группе удалось добиться прекращения бактериовыделения у 100% больных с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, у 75% – с монорезистентностью и 60% – с полирезистентностью и ни у одного пациента – с МЛУ ( $p<0,05$ ).

При этом лечение больных 3-й группы, лечившихся HRZE существенно осложнялось феноменом усиления лекарственной устойчивости МБТ,

Таблица 1

**Эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких через 3 месяца химиотерапии в наблюдаемых группах (M±m)**

Группа больных	Режим ХТ	Число больных	Эффективность лечения:			
			МБТ–	МБТ+	CV–	CV+
1-я	FnRZEAmLfl	Абс. 40	33	7	28	12
		% 100	82,5±6,0*	17,5±6,0*	70,0±7,2*	30,0±7,2*
2-я	HRZEKmOfI	Абс. 40	28	12	21	17
		% 100	70,0±7,2	30,0±7,2	52,5±7,0*	47,5±7,0*
3-я	HRZE	Абс. 40	17	23	14	26
		% 100	42,5±7,8*	57,5±7,8*	35,0±7,5*	65,0±7,5*

*Примечание:* ХТ – химиотерапия, CV – каверна в легочной ткани, Fn – феназид, R – рифампицин, Z – пиперазид, E – этиambutол, Am – амикацин, Lfl – левофлоксацин, H – изониазид, Km – канамицин, OfI – офлоксацин, \* – p<0,05 между группами больных.

впервые описанным В.Ю.Мишиным в 2000 году [7]. Так, у всех 23 больного (57,5%) больных 3-й группы, с продолжающимся бактериовыделением через 3 месяца лечения произошло усиление устойчивости МБТ к большему числу противотуберкулезных препаратов. При этом у 4 пациентов начальная монорезистентность трансформировалась в полирезистентность и МЛУ, у 6 – начальная полирезистентность трансформировалась в МЛУ и у 8 – начальная МЛУ к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов, в том числе к аминогликозидам, фторхинолонам, циклосерину и ПАСК. У больных 1-й и 2-й группы подобный феномен установлен не был.

Закрытие каверн в легких через 3 месяца химиотерапии у больных 1-й группы было установлено в 70% случаев, 2-й группы – в 52,5%, а у пациентов 3-й группы – в 35% что было, соответственно в 2 и 1,5 раза ниже, чем в 1-й группе (p<0,01).

Таким образом, режимы химиотерапии, состоящие из комбинации FnRZEAmLfl и HRZEKmOfI являются наиболее эффективными в лечении больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, по сравнению со стандартным режимом, состоящим из HRZE. Однако следует отметить, что комбинация FnRZEAmLfl позволяла на 12,5% повысить прекращение бактериовыделения и на 17,5% закрытия каверн в легких, по сравнению с комбинацией HRZEKmOfI (p>0,05).

Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты у больных 1-й группы установлены в 15% случаев, 2-й группы – в 22,5% и 3-й – в 20% (p>0,05). При этом неустрашимые медикаментозные осложнения не были выявлены ни в одном проценте случаев у больных 1-й группы, в 7,5% – 2-й группы и в 5% – 3-й группы (p>0,05). Необходимо отметить, что у 5 пациен-

тов 2-й группы и 4 – 3-й выявлены неустрашимые медикаментозные осложнения на изониазид, что требовало его отмены и замены его на феназид, который практически не вызывал нежелательных побочных эффектов и медикаментозных осложнений. В то же время у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, амикацин и левофлоксацин также лучше переносились пациентами, по сравнению с канамицином и офлоксацином, при отмене которых использование амикацина и левофлоксацина позволяло продолжать полноценную химиотерапию назначенным режимом без его изменения.

### Заключение

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования доказали, что использование режима химиотерапии FnRZEAmLfl является инновационной технологией в лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Это позволяет через 3 месяца добиться прекращения бактериовыделения в 82,5% случаев и закрытия каверн в легких в 70%, что в большей степени связано с применением феназида и левофлоксацина, применение которых практически не вызывало нежелательных побочных эффектов и медикаментозных осложнений. В то же время при использовании стандартного режима химиотерапии HRZE эти показатели были существенно ниже и составляли, соответственно: 42,5% и 35%. При этом химиотерапии FnRZEAmLfl в большинстве случаев позволяет добиться лучших клинических результатов и нормализовать иммунный статус, а также преодолеть первичную и предотвратить формирование вторичной МЛУ, что не наблюдается при применении HRZE. Это в более ранние сроки позволяло

качественно подготовить больных для проведения в дальнейшем антиретровирусной терапии.

### Литература

1. Батыров Ф.А., Чуканов В.И., Щелканова А.И., Карпенко А.И., Семенцова И.Г., Яровая Ж.Ю. Организация стационарной помощи больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в туберкулезной клинической больнице. // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. – № 7. – С. 33-37.
2. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Голышевская В.И., Григорьев Ю.Г. Эффективность феназида в комбинированной химиотерапии впервые выявленные выявленного и рецидивного туберкулеза легких. // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 3. – С. 25-28.
3. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И. Эффективность и переносимость нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. // Русский медицинский журнал. – 2007. – Том.15. – № 18 (299). – С. 1302-1305.
4. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М. – 2007. – 245 с.
5. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких. // Пульмонология. – 2008. – № 3 – С. 5-14.
6. Мишин В.Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных. // Consilium medicum. – 2008. – Том. 10. – № 10. – С. 9-14.
7. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – 2009. – 201 с.
8. Мишина А.В., Мишин В.Ю. Химиотерапия впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных. // Сборник материалов XVIII конгресса «Человек и лекарство». – М. – 2011. – С. 277.
9. Пантелеев А.М., Иванов А.К., Виноградова Е.Н. Применение регионарной лимфотропной терапии в лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. – № 4. – С. 26-27.
10. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4<sup>th</sup> ed. – WHO/TM. – 2009.
11. Villar M., Rifés G. Tuberculosis and AIDS. // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – № 11. – Vol. 8. – S. 73.

### Резюме

В статье приводятся данные сравнительного рандомизированного исследования эффективности трех режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Доказана высокая эффективность и низкая частота нежелательных побочных эффектов режима химиотерапии, состоящего из комбинации феназида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, амикацина и левофлоксацина, по показателям прекращения бакте-

риовыделения и закрытия каверн в легких, в том числе у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

### Summary

#### Comparative study of different chemotherapy schemes for treatment of primary tuberculosis in HIV-positive patients

Presented are the results of a comparative randomized study of the efficacy of three antituberculous schemes used in treatment of HIV-positive patients developing tuberculosis. Most effective and low in undesirable side effects appeared to be a combination of drugs including fenazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, amikacin and levofloxacin that brought about mycobacterial control and cavern closure even in drug-resistant cases.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ

*О.Н. Новицкая<sup>1</sup>, Т.П. Филиппова<sup>2</sup>,  
И.В. Загорская<sup>1</sup>*

ГУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер»<sup>1</sup>,  
ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России»<sup>2</sup>, г. Иркутск

Литературные данные указывают на высокую частоту встречаемости лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, что существенно влияет на эффективность лечения сочетанной патологии [1,2,3,4]. При локализациях туберкулеза, затрудняющих выделение и исследование чувствительности культуры МБТ проблема выбора оптимального стартового режима химиотерапии (РХТ) стоит особенно остро. Чрезвычайная важность этой задачи определяется тяжестью заболевания при поражении туберкулезом центральной нервной системы (ЦНС) у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности различных стартовых режимов ХТ у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом центральной нервной системы.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 209 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на лечении в Иркутском областном противотуберкулезном диспансере (ИОПТД) в 2002-2009 гг. Режимы ХТ, использованные в 2002-03 гг. по составу препаратов соотнесены с современными (Приказ № 109).

В зависимости от использованного режима противотуберкулезной терапии, больные были разделены на четыре группы:

1 группу составили 54 чел., получавших лечение по 1 РХТ, из них с менингитами - 40 чел. (74,1±6,0%), с менингоэнцефалитами - 13 чел. (24,1±6,0%), с менингоэнцефаломиелимитами - 1 чел. (1,9±2,0%);

во 2 группу вошли 13 чел., получавших лечение по 2а РХТ, среди которых менингит был диагностирован у 9 чел. (69,2±13,0%;  $p_{1-2}>0,05$ ), менингоэнцефалит - у 4 чел. (30,2±18,0%;  $p_{1-2}>0,05$ );

3 группа была сформирована из 135 чел., лечившихся по 2б РХТ, в числе которых с менингитами было 87 чел. (64,4±4,1%;  $p_{1-3}>0,05$ ,  $p_{2-3}>0,05$ ), с менингоэнцефалитами - 48 чел. (35,6±4,1%;  $p_{1-3}>0,05$ ,  $p_{2-3}>0,05$ ), с менингоэнцефаломиелимитами - 3 чел. (2,2±1,2%;  $p_{1-3}>0,05$ );

4 группа состояла из 7 чел., получавших лечение по 4 РХТ, из них у 1 чел. (14,3±14,0%) был диагностирован менингит ( $p_{1-4}<0,001$ ;  $p_{2-4}<0,01$ ;

$p_{3-4}<0,001$ ) и у 6 чел. (85,7±14,0%) - менингоэнцефалит ( $p_{1-4}<0,001$ ;  $p_{2-4}<0,05$ ;  $p_{3-4}<0,001$ ).

В состав всех групп входили ранее леченные больные - 28 чел. (51,9±7,0%), 4 чел. (30,8±13,0%), 63 чел. (46,7±4,3%) и 7 чел. (100%), соответственно, у которых поражение ЦНС развилось либо на фоне проводимого лечения, либо на фоне перерыва в лечении, обусловленного недисциплинированностью больных. У 26 чел (48,1%), 9 чел. (69,3%), 72 чел. (53,3%), соответственно, настоящий курс лечения по поводу туберкулеза проводился впервые, в 4 группе таких пациентов не было.

Следует отметить, в 1 группе было достоверно больше - 42,9±7,0% - больных, поступивших на лечение в коматозном состоянии, в то время как в 2, 3 и 4 группах их было достоверно меньше - 15,4±10,0%, 13,3±10,0% и 0%, соответственно ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{1-4}<0,001$ ).

Оценка лекарственной чувствительности МБТ, которые удалось выделить у 39,2±3,4% больных, позволила выявить лекарственную устойчивость у подавляющего большинства больных всех групп - 14 чел. (87,5±9,0%), 5 чел. (83,3±17,0%), 47 чел. (87,0±5,0%) и 6 чел. (100,0±17,0%), соот-

ветственно. Из них МЛУ МБТ были выявлены у 25,0±11,0%, 50±22,0%, 40,7±5,2%, 83,3±17,0% больных. то есть значительно чаще обнаруживались в 4 группе ( $p_{1-4}<0,01$ ,  $p_{3-4}<0,05$ ).

Следовательно, группы различались по клиническим характеристикам. Наиболее неблагоприятными были 1 группа, в которой большинство составили ранее леченные больные и пациенты в коматозном состоянии, и 4 группа, в которой преобладали выделяющие МЛУ МБТ больные, преимущественно - с развившимися на фоне проводимой противотуберкулезной терапии менингоэнцефалитами - наиболее тяжелой формой поражения ЦНС.

Группы не различались по возрастно-половой и социальной принадлежности больных: во всех группах преобладали мужчины (77,8±6,0%, 69,2±13,0%, 78,5±3,5% и 85,7±14,0%, соответственно), наркопотребители (81,5±5,0%, 61,5±14,0%, 80,4±3,4% и 71,4±18,0% соответственно), лица молодого возраста - 29,7±0,9 лет, 29,8±2,1 лет, 29,8±0,5 лет и 36,4±2,1 лет, соответственно.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ «STASTICA 6.0» и включала расчет средних значений, средне-квадратичного отклонения, ошибки средних абсолютных и относительных величин показателей, достоверности различий показателей по t-критерию Стьюдента.

Для оценки результатов лечения был использован показатель летальности.

**Результаты и обсуждение.** Наименьшая эффективность лечения отмечена при применении 1 и 4 режимов ХТ: летальность больных 1 группы составила 88,9±4,0%, больных 4 группы - 85,7±14,0%, что объясняется тяжестью клинического состава этих групп. Наиболее эффективным был 2б РХТ (3 группа), при использовании которого показатель летальности был существенно ниже - 54,1±4,3% ( $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{3-4}<0,05$ ). Летальность больных, получавших 2а РХТ, составила 61,5±14,0%, достоверно не отличаясь от соответствующего показателя в 1 и 4 группах.

При сравнении эффективности режимов ХТ для больных, находившихся в коматозном состоянии, и с более легкими степенями нарушения сознания достоверных различий выявлено не было. Летальность в первой группе в данных подгруппах составила 95,6±6,0% и 83,9±7,0% ( $p>0,05$ ), во второй - 50,0±50,0% и 63,6±15,0% ( $p>0,05$ ), в третьей - 63,2±11,0% и 53,5±4,6% соответственно ( $p>0,05$ ).

При изучении летальности в группах для



больных с выявленной МЛУ и без нее достоверные различия выявлены только для 2б режима ХТ: летальность в первой группе в данных подгруппах составила  $75,0 \pm 25,0\%$  и  $83,3 \pm 11,0\%$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, во второй группе-  $66,7 \pm 33,0\%$  и  $100,0-33,0\%$  ( $p > 0,05$ ), в третьей-  $66,7 \pm 10,0\%$  и  $38,7 \pm 9,0\%$  ( $p < 0,05$ ).

При оценке результативности лечения в подгруппах ранее леченных и не получавших ранее лечения больных достоверные различия выявлены так же только для 2б режима ХТ: летальность в первой группе в подгруппах составила  $92,9 \pm 5,0\%$  и  $84,6 \pm 7,0\%$  ( $p > 0,05$ ), во второй-  $50,0 \pm 29,0\%$  и  $66,7 \pm 17,0\%$  ( $p > 0,05$ ), в третьей-  $70,3 \pm 6,0\%$  и  $39,4 \pm 6,0\%$  ( $p < 0,001$ ).

При оценке эффективности различных режимов ХТ для больных, находившихся в коматозном состоянии, отмечено преимущество 2б режима ХТ перед первым: летальность в 1 группе составила  $96,5 \pm 6,0\%$ , во 2-  $50,0 \pm 50,0\%$ , в 3-  $63,2 \pm 11,0\%$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Для больных с более легкими степенями нарушения сознания так же отмечено преимущество 2б режима перед 1 и 4: летальность в 1 группе-  $83,9 \pm 7,0\%$ , во 2-  $63,6 \pm 15,0\%$ , в 3-  $53,5 \pm 4,6\%$ , в 4-  $85,7 \pm 14,0\%$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{2-4} > 0,05$ ,  $p_{3-4} < 0,05$ ).

Для больных с множественной лекарственной устойчивостью преимуществ режимов ХТ не было выявлено: летальность в 1 группе составила  $75,0 \pm 25,0\%$ , во 2-  $66,7 \pm 33,0\%$ , в 3-  $66,7 \pm 10,0\%$ , в 4-  $100,0-20,0\%$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ,  $p_{1-4} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{2-4} > 0,05$ ,  $p_{3-4} > 0,05$ ).

При отсутствии МЛУ отмечено преимущество 2б режима перед 1: летальность в 1 группе-  $83,3 \pm 11,0\%$ , во 2-  $100,0-33,0\%$ , в 3-  $38,7 \pm 9,0\%$ , ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,01$ ).

Для ранее лечившихся больных большая эффективность зафиксирована при применении 2б режима по сравнению с 1: летальность в 1 группе-  $92,9 \pm 5,0\%$ , во 2-  $50,0 \pm 29,0\%$ , в 3-  $70,3 \pm 6,0\%$ , ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,01$ ).

Алогичные данные получены при сравнении эффективности различных режимов ХТ у ранее не получавших лечение пациентов: летальность в 1 группе составила  $84,6 \pm 7,0\%$ , во 2-  $66,7 \pm 17,0\%$ , в 3-  $39,4 \pm 6,0\%$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,01$ ).

### Заключение

Сравнительная оценка эффективности различных стартовых РХТ больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС показала наибольшую эффективность 2б режима как для впервые, так и для повторно лечившихся пациен-

тов без МЛУ МБТ, вне зависимости от тяжести их состояния.

### Литература

1. Валиев Н.Р., Хаертынова И.М, Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.. Особенности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ- инфекцией//Туберкулез и болезни легких.-2011.-№4-С.76-77.
2. Лавор З. В., Метелица Л. И., Рожков А. П., Пылишев В. В., Ветушко Д. А., Хмыз М. С., Чайковский В. В., Рыбак П. Р.ВИЧ- ассоциированный туберкулез у взрослых//Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ- инфекции. Сборник материалов.- Гомель, 2011.-С.122-124.
3. Матиевская Н. В., Е. Н. Кроткова, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, В. Н. Тищенко. Проблемы диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов//Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Сборник материалов.- Гомель, 2011.-С.137-139.
- 4.Пантелеев А.М., Иванова А.К., Виноградова Е.Н., Фоменкова Н.В., Супрун Т.Ю. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ // Проблемы туберкулеза.- 2005.-№10.-С.46-48.

### Резюме

Проведена сравнительная оценка эффективности различных стартовых режимов химиотерапии (ХТ) у ВИЧ- инфицированных больных туберкулезом центральной нервной системы с разными степенями нарушения сознания, впервые выявленных и получавших ранее лечение, в зависимости от спектра лекарственной устойчивости. Использовались 1, 2а, 2б и 4 режимы ХТ. Показана наибольшая эффективность 2б режима как для впервые, так и для повторно лечившихся пациентов без МЛУ МБТ, вне зависимости от тяжести их состояния.

### Summary

#### Results of the treatment HIV- infected patient with tuberculosis of the central nervous system when using different mode to chemotherapies

It Is Organized comparative estimation to efficiency different start mode to chemotherapies (HT) beside HIV- infected by sick tuberculosis of the central nervous system with different degree of the breach of the consciousness, for the first time revealed and got earlier treatment, depending on spectrum of medicinal stability. They Were Used 1, 2a, 2b and 4 modes HT. Most efficiency 2b mode is shown both for the first time, and for again treated patient without MLU MBT, outside of dependencies from gravity of their condition

## PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI PULMONARE LA BOLNAVII HIV-INFECTAȚI

*Aurelia Ustian<sup>1</sup>, Al. Zbanț<sup>1</sup>,  
Rodica Boblic<sup>1</sup>, A. Ivanoglo<sup>1</sup>,  
Carmina Paladi<sup>2</sup>, Galina Demișcan<sup>2</sup>,  
V. Stoian<sup>2</sup>*

Catedra Pneumoftiziologie  
USMF "Nicolae Testemițanu"<sup>1</sup>,  
IMSP SCMFP<sup>2</sup>, Chișinău

Una din cauzele principale în răspândirea tuberculozei pe planetă este creșterea numărului de HIV-infectați. În lume la momentul actual sunt înregistrați în jur de 33 mln. HIV-infectați, iar aproximativ 10% din ei au TB/HIV, iar în țările cu o răspândire înaltă de HIV acești indici ajung până la 30-50% [2, 5, 8]. HIV infecția scade imunitatea celulară, care este responsabilă de protecția omului pentru dezvoltarea tuberculozei. După datele literaturii în 50 -70% din cazuri tuberculoza este secundară față de HIV. Letalitatea în staționare la bolnavii TB/HIV ajunge la 43-89%. Incidența tuberculozei la HIV-infectați în Europa este de 595 la 100.000 populație [1, 2, 4]. Majoritatea pacienților cu această combinație au vârsta tânără (20 – 40 ani). Tabloul medico-social al acestor pacienți cu această combinație este nefavorabilă în majoritatea cazurilor ei sunt persoane social-vulnerabile, fără serviciu, fără loc de trai, veniți din penitenciare. Acești bolnavi des suferă de boli asociate (hepatita C și B, micoza, boli venerice, boli psihice etc.). Dependența de droguri au 60-70% din cazuri. Unii autori repartizează bolnavii cu aceste 2 maladii în 2 grupe: una, când tuberculoza este secundară HIV-infecției și este HIV/TB și alta când tuberculoza este primară față de HIV și se atestă TB/HIV. Este un alt grup de bolnavi

când ambele maladii sunt depistate în același timp. Tuberculoza provoacă modificări în același segment al sistemului imun ca și HIV-infecție (CD4+ și CD8+ limfocite, citokinelor inflamatorii) [6,7,3]. Este cunoscut că scăderea CD4+ limfocitelor și activitatea funcțională scăzută a lor este însoțită de multiplicarea rapidă a MBT și diseminărilor. Tot odată se activează și replicarea virusului HIV. Posibilitatea organismului de a forma granuloamele tuberculoase scade și infecția nu poate fi limitată. Bolnavii TB/HIV sunt depistați preponderent prin adresare și numai în 4,3% - prin control profilactic [3]. Depistarea TB/HIV se efectuează prin 3 canale: 1. în staționarele de tuberculoză; 2. în staționarele somatice; 3. în centrele SIDA. În cazurile grave de SIDA se înregistrează forme de tuberculoză generalizată.

**Scopul.** Aprecierea evoluției clinice și eficacității tratamentului tuberculozei la pacienții HIV-infectați.

### Obiective.

- determinarea particularităților evoluției clinice la bolnavii HIV/SIDA,
- estimarea dezvoltării tuberculozei în timp față de HIV infecție,
- evaluarea factorilor de risc care favorizează dezvoltarea tuberculozei la HIV infectați,
- studierea eficacității tratamentului bolnavilor TB/HIV.

**Material și metode.** Pentru aprecierea particularităților evoluției clinice și determinarea factorilor de risc la pacienții cu TB/HIV au fost analizate 135 de cazuri în vârstă de la 20 până la 60 de ani spitalizați în spitalul clinic municipal de Ftiziopulmonologie mun. Chișinău în perioada an. 2006-2010.

Repartizarea bolnavilor pe gen a fost următoarea: femei - 44 (32,6 %) și bărbați - 91 (67,4 %). Se observă că predomină genul masculin. Raportul bărbați femei este B/F - 2.1:1,0. Repartizarea pacienților după vîrstă este relatată în fig.1, din care observăm că predomină vârsta între 21-40 ani – 108 (80,0%). În această vîrstă persoanele date duc un mod de via-

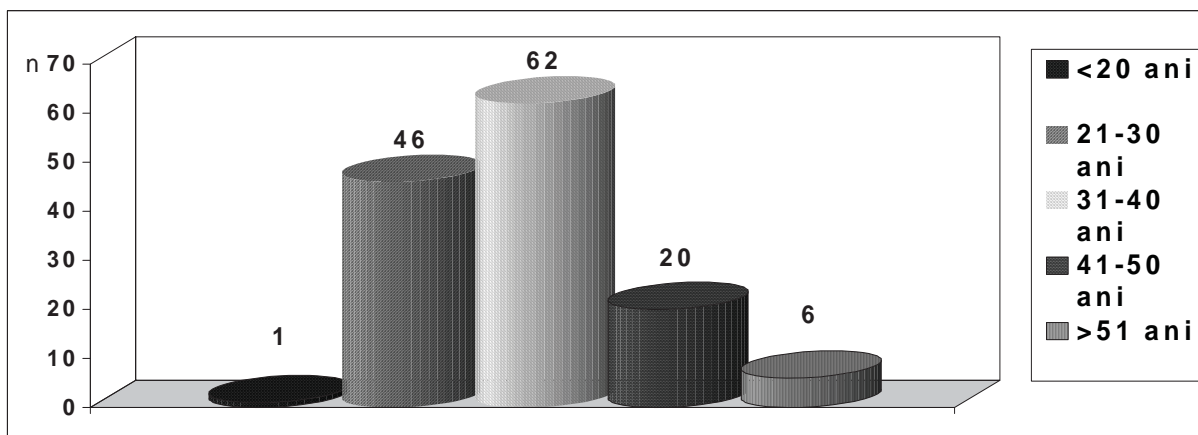


Fig. 1. Distribuția pacienților pe vîrstă

ță sexul neprotejat, utilizează droguri injectabile ce mărește vădit riscul infectării cu HIV.

Distribuirea pacienților spitalizați a fost următoarea: în a. 2006 - 29 (21,5%), în a. 2007 - 24 (17,7%), în a. 2008 - 32 (23,7%), în a. 2009 - 22 (16,3%) și în a. 2010 - 28 (20,7%) bolnavi.

Repartizarea pacienților după forme de tuberculoză este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

**Repartizarea pacienților după forme de tuberculoză**

Formele TB	n	%
Infiltrativă	91	67,4
Inclusiv pneumonie cazeoasă	38	41,7
Diseminată	29	21,5
Inclusiv generalizată	6	20,6
Fibro-cavitară	7	5,2
Pleurezie exsudativă	8	5,9
Total	135	100,0

Din tab. 1 se observă că pe prim plan s-a situat forma infiltrativă la 91 (67,4%), inclusiv pneumonia cazeoasă - la 38 (41,7%), tuberculoza diseminată - la 29 (21,5%), inclusiv tuberculoza generalizată - la 6 (20,6%), fibro-cavitară - la 7 (5,2%); pleurezii - la 8 (5,9%) pacienți. Deci predomină formele de tuberculoză infiltrativă (67,4%) pacienți. Atrage atenția numărul mare de bolnavi cu pneumonie cazeoasă (41,7%) în tuberculoza infiltrativă și generalizată (20,6%) în tuberculoza pulmonară diseminată.

Din metodele de depistare evidențiem, că majoritatea - 122 (90,4%) pacienți sunt depistați prin adresare la medicul infecționist sau de familie cu sindrom de intoxicație și bronhopulmonar, cu durata bolii de la 1 săptămână la 6 luni. Prin metoda activă au fost depistați numai 13 (9,6%) pacienți. „Masca” principală de manifestare clinică a fost cea pneumonică la 35

(26,0%) pacienți, care au primit o cură de tratament nespecific la medicul de familie până la diagnosticarea tuberculozei.

Corelația TB/HIV este ilustrată în fig. 2 din care constatăm că HIV a precedat tuberculoza la 72 (53,3%), ambele maladii au fost depistate în același timp - la 38 (28,1%), HIV s-a descoperit după tuberculoză - la 14 (10,4%), iar la 11 bolnavi nu a fost stabilit momentul depistării HIV. Tuberculoza este cea mai frecventă boală infecțioasă oportună la HIV-infectați și poate apărea în orice stadiu al infecției HIV. Observăm, că HIV-infecția a precedat tuberculoza în 53,3% din cazuri.

Contact cu bolnavi de tuberculoza au avut 94 (69,6%), din ei - 54 (57,4%) l-au avut în penitenciar, în concubinaj - 5 (5,3%), printre prieteni - 11 (11,7%), în familie - la 20 (21,3%) și în focare de deces - la 4 (4,2%).

Majoritatea pacienților aveau condiții de trai nesatisfăcătoare - 112 (82,9%) și doar o mică parte satisfăcătoare - 23 (17,1%). Predomină contingentul celor necăsătoriți - 105 (78%), dintre care celibatari - 50 (47,6%), divorțați - 39 (37,1%), concubinaj - 12 (11,4%), văduve - 4 (3,8%) și doar 30 (22,0%) erau căsătoriți. Migranții au alcătuit 10,4%. Nu au avut un loc de trai stabil - 114 (84,5%) pacienți.

Bolile concomitente la pacienții TB/HIV sunt arătate în fig. 3. Majoritatea pacienților au avut maladii concomitente sau diferiți factori de risc: utilizau droguri - 38 (28,1%), etiliști - 28 (20,7%), hepatită, preponderent “C” - 52 (31,5%), doar 1 pacient depistat cu diabet zaharat, 7 cu dereglări psihice, câte 1 pacient cu lues, osteomielită, câte 2 pacienți cu afectarea căilor respiratorii și ulcer duodenal. Din alte boli oportuniste s-au înregistrat: candidoza - la 9, pneumonia pneumocistică la - 1. Wasting sindrom au avut 11 pacienți.

Microscopia pozitivă a sputei a fost evidențiată la 19 (19,4%), cultura pozitivă s-a constatat la 34 (34,7%), microscopia și cultura pozitivă au fost depistate la 45

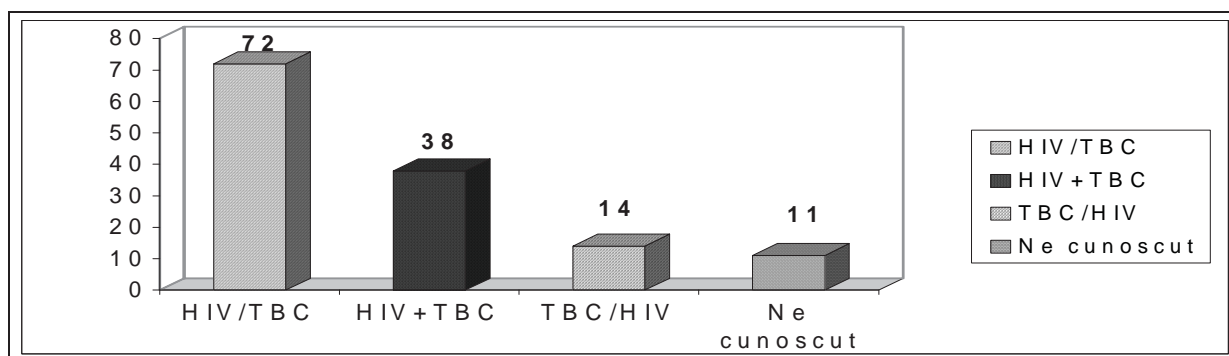


Fig. 2. Corelația TB/HIV

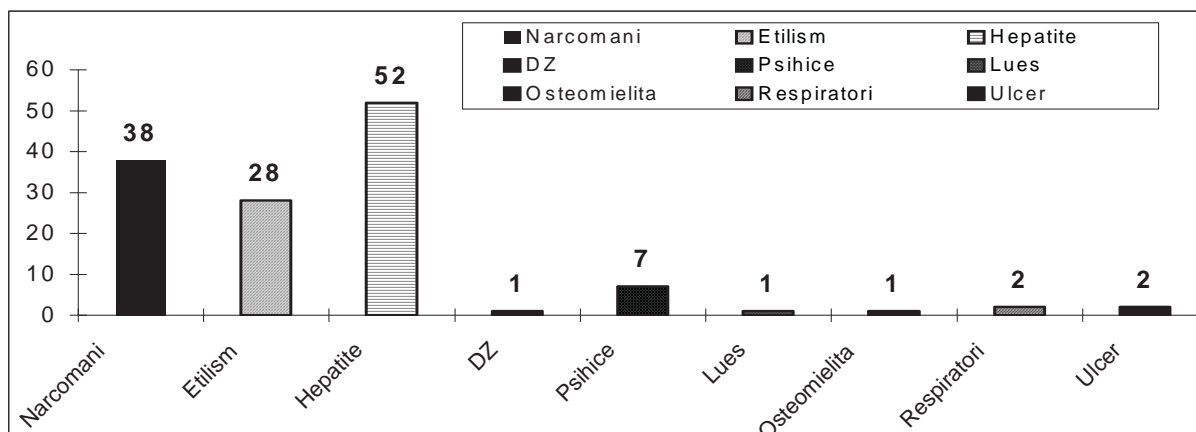


Fig. 3 Bolile concomitente a bolnavilor TB/HIV

(45,9%) pacienți. Așadar, predomină evidențierea MBT prin ambele metode - 45 (45,9%).

Rezistență la preparate antituberculoase au avut 34 (40,0%). Monorezistența s-a constatat la 6 (4,5%), polirezistența - la 9 (6,7%), MDR - la 39 (28,5%) bolnavi. Așadar, se observă că un procent mare ocupă MDR 39 (28,5%) care este influențat major de prezența infecției HIV/SIDA și a formelor avansate de tuberculoză.

Procesul tuberculos a fost unilateral limitat la 20 (14,8%), bilateral limitat - 5 (3,7%) pacienți, unilateral extins la 18 (13,3%) și o mare parte 92 (68,2%)

pacienți bilateral extins. Observăm, că au predominat procesele extinse bilaterale.

Caz nou de tuberculoză s-a depistat la 60 (74,1%), abandonuri - la 3 (3,7%), recidive - la 15 (18,5%) și 3 (3,7%) eșecuri. Deci predomină cazurile noi de tuberculoză (74,0%). Abandonul, eșecul terapeutic și recidivele au avut loc datorită faptului că spectrul de pacienți pentru ambele maladii este asemănător, majoritatea fiind din grupe vulnerabile (etiliști, narcomani etc.), duc un mod de viață dezordonat și nu primesc tratamentul.

Eficacitatea tratamentului a fost studiată pe un

Tabelul 2

#### Repartizarea bolnavilor decedați de TB/HIV în anii 2006 - 2009

Nr.	Anii	Total	Deces 1 an	%	Deces pe parcurs	%	Total decedați	%
1	2006	29	18	62,0	7	24,2	25	86,2
2	2007	24	8	33,3	7	29,2	15	62,5
3	2008	32	13	40,6	6	18,8	19	59,4
4	2009	22	5	22,7	3	13,6	8	36,4
Total		107	44	41,1	23	21,5	67	62,6

Tabelul 3

#### Eficacitatea tratamentului TB/HIV în anii 2006 - 2009

Anii	Nr. total pacienți	Nr pacienți rămași în viață	Vindecați + tr. încheiat		Rezultat negativ al tratamentului					
			Nr.	%	Abandon	Cronici	Transfer	Prelungesc tratament	Total	%
2006	29	4	1	3,4	0	1	2	0	3	10,3
2007	24	9	7	29,1	1	0	0	1	2	8,3
2008	32	13	6	18,8	3	1	1	2	7	21,9
2009	22	14	10	45,4	2	0	1	1	4	18,2
Total	107	40	24	22,4	6	2	4	4	16	15,0

lot de 107 pacienți cu TB/HIV. Tratamentul antituberculos s-a indicat după spitalizare conform tipului de bolnav. Tratament ARV (antiretroviral) la SCRBI T. Ciorbu au primit 38 pacienți, iar 19 bolnavi nu au fost luați la evidență din diferite motive.

Analiza bolnavilor TB/HIV - decedați - 67 (62,6%), din 107 pacienți care s-au aflat la tratament antituberculos în SCMF în a.a. 2006 – 2009, este prezentată în tab. 2.

Din tab.2 relatăm că, în a. 2006 au decedat cel mai mare număr de pacienți: în I an 62,0%, iar în total pe parcursul următorilor ani - 86,2 %. Numarul persoanelor decedate TB/HIV în a. 2007 a început să descrească: în I an până la 33,3%, în total - 62,5%; a. 2008 în I an 40,6% , total 59,4% și a 2009 în I an 22,7 %, total 36,4%. Această descreștere se datorează asocierii tratamentului antiretroviral la cel antituberculos.

Eficacitatea tratamentului bolnavilor de TB/HIV este prezentată în tab. 3

Așa dar din tab. 2 observăm ca, eficacitatea tratamentului a fost cu succes (vindecat + tratament încheiat) la 24 (22,4%), insuccesul tratamentului (abandon, cronici) - la 8 (7,6%), sau transferat - 4 (3,7), prelungesc tratamentul - 4 (3,7%) pacienți.

Frecvența administrării tratamentului ARV la persoanele decedate de TB/HIV sunt demonstrate în tabelul 4.

Tabelul 4

**Repartizarea bolnavilor TB/HIV decedați în dependență de tratamentul ARV**

Anii	Nr. bolnavi decedați	Tratament ARV			
		Da		Nu	
		Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%
2006	25	6	24	19	76,0
2007	15	2	13,3	13	86,7
2008	19	1	5,3	18	94,7
2009	8	4	50,0	4	50,0
Total	67	13	23,2	54	76,8

Din tabelul 4 observăm că un număr foarte mic de persoane decedate de TB/HIV au primit tratament ARV, și numai în a 2009 acest indice se majorează până la 50,0 %. Din numărul total al pacienților decedați pe parcursul acestor ani 19 persoane nici nu au fost înregistrate la SCR BI.

**Concluzii**

1. La bolnavii cu co-infecție TB/HIV se atestă forme grave avansate de tuberculoză: infiltrativă - în 68,0%, inclusiv pneumonia cazeoasă - în 42,3 %; diseminată - în 16,0%, inclusiv generalizată - 22,1% și fibro-cavitară în 5,0% cazuri.

2. Tuberculoza cel mai frecvent se asociază HIV-infecției - în 48,0%, mai rar apare înaintea ei -în 5,3% și sunt depistate în același timp în 31,6%.

3. Statutul social și civil la majoritatea pacientilor sunt nesatisfăcătoare iar contactul cu bolnavii de tuberculoză a fost stabilit la 64,2 %.

4. Eficacitatea tratamentului la bolnavii TB/HIV este nesatisfăcătoare, decesele au constituit 62,6%, iar succesul tratamentului (vindecat + tratament încheiat) - 22,4%.

5. Pentru depistarea precoce a bolnavilor TB/HIV este necesară organizarea unui serviciu colaborativ între medicul ftiziolog și infecționist pentru a efectua depistare precoce și tratamentul combinat corect, care ar îmbunătăți indicii calității tratamentului acestor bolnavi.

**Bibliografie selectivă**

1. Ayles H et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. PLOS One, 2009, 4:e5602.
2. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV- infected adults and adolescents: recommendations from CDC. the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2004. 53(RR – 15): S 131 – S235.
3. Culev Veaceslav, Marina Grădinaru: Considerații asupra tuberculozei și HIV/SIDA infecției. Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 3. „Probleme actuale în medicina internă”. 2007, p. 225 – 228.
4. Dean GL et al Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2002 16 (1): 75 – 83.
5. Getahun H et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. Clinical Infectious Diseases, 2010, 50:S201-S207; doi: 10.1086/651492.
6. Soltan Viorel. Managementul colaborativ al serviciilor de control al infecțiilor HIV/SIDA și tuberculoză. Autoreferat tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2010.
7. Ustian Aurelia, Mihaela Manea. Tuberculoza și HIV-infecția în mun. Chișinău. Materialele Conferinței a X-a a ftiziopneumologilor din Republica Moldova, 23 septembrie, 2004. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2004, 46-48.
8. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией// Проблема туберкулеза. 2010 №3, с. 3-9.

**Rezumat**

Au fost studiate particularitățile clinice ale 135 din cazuri de tuberculoză la HIV-infecția aflați la tratament în spitalul municipal de tuberculoză în anii 2006-2010. Au predominat bărbații (67,4%), vârsta între 20-40 ani

(80,0%). În 53,3 % din cazuri tuberculoza s-a dezvoltat pe fonul infecţiei HIV, în 10% tuberculoza a fost prima boală, iar în 28,1% ambele maladii au fost depistate în acelaşi timp. Pe parcursul tratamentului 62,0% din pacienţi au decedat, iar succesul tratamentului este de 22,4%.

### Summary

#### Progressive Pulmonary Tuberculosis in HIV-infected patients

The clinical features of 135 cases of tuberculosis in HIV-infected patients have been studied. All patients were treated at Municipal Hospital in 2006-2010. Men predominated (67,4%), aged between 20-40 years (80,0). Tuberculosis developed on the background of HIV-infection in 53,3% cases, tuberculosis like first disease was in 10% of cases, in 28,1% of cases both of the diseases were diagnosed simultaneously. During therapy 62,0% of patients died, and treatment success is 22,4%.

## POSSIBILITĂŢI DE UTILIZARE A IRADIERII FOTONICE DE BANDĂ LARGĂ ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

*T. Popescu<sup>1</sup>, V. Vovc<sup>1</sup>, A. Bobeico<sup>1</sup>,  
Iu. Nica<sup>2</sup>, L. Pogorelschi<sup>2</sup>,  
E. Maximov<sup>2</sup>, V. Cebotari<sup>2</sup>,  
C. Iavorschi<sup>2,3</sup>*

IMSP, Spitalul Ftiziopneumologie Vorniceni<sup>1</sup>, Institutul de Inginerie Electronică şi Nanotehnologii „Dumitru Ghiţu”<sup>2</sup>, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”<sup>3</sup>, Chişinău

Actualitatea temei abordate este determinată de lipsa preparatelor antituberculoase noi şi rezistenţa majoră a micobacteriilor de tuberculoză (*M.tuberculosis*) faţă de cele cunoscute. În aceste condiţii, important este elaborarea noilor metode nemedicamentease, care ar putea fi utilizate în tratamentul complex al tuberculozei.

În acest context, prezintă interes metoda aplicării razelor ultraviolete din regiunea C a spectrului în tratamentul chirurgical al tuberculozei fibro-cavitare. Rezultatele cercetărilor au demonstrat că acest tip de iradiere posedă proprietăţi bactericide semnificative faţă de *M.tuberculosis* în doză de numai 10 mJ/cm<sup>2</sup> [3,7].

La Institutul Central de Tuberculoză al Academiei de Ştiinţe Medicale din Federaţia Rusă în scopul stabilizării procesului patologic şi sanarea cavernelor la

pacienţii cu tuberculoză fibro-cavitară a fost elaborată şi utilizată metoda de fotosanare [1,4]. Drept sursă de iradiere a servit instalaţia „Maria”. Componenta principală a instalaţiei este laserul cu excimeri KrF, care generează radiaţie cu lungimea de undă 248 nm în impulsuri cu frecvenţa 100Hz.

Utilizarea acestei metode a adus la o pregătire mai rapidă şi calitativă a pacienţilor pentru intervenţia chirurgicală. La trei luni de tratament indicile abacilării în cazul aplicării fotosanaţiei a constituit 69,6 % faţă de 44,1% în grupa de control. În acelaş timp s-a micşorat numărul de complicaţii, letalitatea, astfel a crescut eficacitatea tratamentului chirurgical. În unele cazuri a dispărut necesitatea intervenţiei chirurgicale din motivul cicatrizării cavităţilor [1].

Deşi, metoda propusă are o eficacitate înaltă, utilizarea ei este limitată în special din cauza costului foarte mare al instalaţiei [3].

Mecanismul de acţiune a razelor ultraviolete asupra celulei bacteriene constă în formarea dimerilor de timină prin saturarea legăturilor covalente între două baze vecine care duce la modificarea moleculei ADN [2]. De menţionat, că viteza de distrugere a ADN-ului este foarte mare. Recent [9], s-a demonstrat că reacţia de dimerizare a timinei (pirimidina C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sub acţiunea radiaţiei ultraviolete durează circa 1 *PCS* (10<sup>-12</sup> sec).

În literatura de profil lipsec dovezi despre acţiunea negativă a razelor ultraviolete din regiunea C a spectrului în doze de 10 mJ/cm<sup>2</sup> asupra celulelor ţesutului uman [8].

Din informaţia, pe care o posedăm, nu reiese necesitatea coerenţei radiaţiei ultraviolete pentru acţiunea de distrugere a bacteriilor şi deci, nu este obligatorie utilizarea laserilor. Importantă este, în primul rând, lungimea de undă a fotonului (adică, energia), intensitatea şi durata iradierii.

Din aceste considerente, în Laboratorul Tehnică Medicală al Institutului de Inginerie Electronică şi Nanotehnologii al Academiei de Ştiinţe a Moldovei a fost elaborat şi confecţionat un dispozitiv care poate fi utilizat analogic instalaţiei cu laser. Dispozitivul este destinat tratamentului cavităţilor infectate prin metoda iradierii fotonice de bandă largă. Spre deosebire de instalaţia cu laser, în dispozitivul autohton ca sursă de iradiere fonică de bandă largă s-a utilizat tubul cu vapori de mercur la presiune înaltă, care a dus la simplificarea construcţiei şi micşorarea substanţială a costului. Dispozitivul generează iradiere fonică în banda de lungimi de undă λ=250-500 nm cu posibilitatea selectării segmentului spectral al iradiaţiei [5].

În scopul testării dispozitivului a fost studiată acţiunea iradierii fonice *in vitro* asupra tulpinilor

Tabelul 1

**Acțiunea iradierii fotonice asupra *M.tuberculosis* în dependență de timpul expunerii**

Timpul de expunere în sec.	Sectoarele ne iradiate	Creșterea tulpinilor <i>M.tuberculosis</i> în sectoarele iradiate									
		H <sup>37</sup> RV	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	+	±	+	+	±	+	±	+	+	+	+
20	+	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-
30	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

de bacterii *Escherichia coli* și *Candida albicans*. În rezultat, s-a constatat efectul anihilării microorganismelor, care este în dependență aproape direct proporțional de durata expunerii pînă la suprimarea totală în decurs de două minute [6].

Influența iradierii fotonice de bandă largă a dispozitivului asupra bacteriilor complexului *M.tuberculosis* n-a fost studiată.

**Scopul.** Studiarea acțiunii iradierii fotonice de bandă largă asupra *M.tuberculosis* și determinarea posibilităților de utilizare al acestei iradiere în tratamentul complex al tuberculozei.

**Obiective.** Studiarea posibilităților de utilizare a dispozitivului de iradiere fonică în tratamentul complex al tuberculozei, studiarea acțiunii iradierii fotonice de bandă largă asupra *M.tuberculosis in vitro* și elaborarea regimului optimal de iradiere.

**Materiale și metode.** În conformitate cu scopul și obiectivele investigaționale ale lucrării în Laboratorul Regional de Referință în microbiologia tuberculozei a IMSP Spitalul de Ftiziopulmonologie Vorniceni au fost selectate și supuse studiului 9 tulpini de *M.tuberculosis* sălbatice cu rezistență totală la preparatele antibacteriene de linia I, izolate de la pacienți cu tuberculoză pulmonară și tulpina de referință *M.tuberculosis* H<sub>37</sub>RW.

Au fost preparate suspensii micobacteriene și etalonate la concentrația de 5x 10<sup>4</sup> sau 50000 de corpi bacterieni în 1 ml. S-au utilizat medii de cultură solide în cutiile Petri pentru microorganismele genului *Mycobacterium*. Însămînțările au fost efectuate după tehnologii standarte, câte 0,2 ml pe suprafața unei cutii.

În scopul stabilirii timpului optim de iradiere au fost efectuate investigații preventive, în rezultatul cărora s-a elaborat regimul de expunere în actualul experiment: 10;20;30 și 40 secunde.

Pentru a exclude posibila acțiune a iradierii ultraviolete asupra proprietăților culturale ale mediilor s-a utilizat un mediu de control, care preventiv, pînă la însămînțare a fost supus iradierii.

În calitate de sursă de iradiere s-a utilizat dispozitivul pentru tratarea cavitațiilor infectate prin metoda

iradierii fotonice de bandă largă. Parametrii iradierii au avut următoarele valori: puterea optică la lungime de undă  $\lambda=254$  nm – 1 mW, iar în intervalul 280-500 nm - 15 mW. Au fost iradiate sectoare cu arie de 1cm<sup>2</sup>. Control au servit sectoarele neiradiate, situate între cele expuse.

**Rezultate și discuții.** Mediile nutritive supuse acțiunii razelor ultraviolete înainte de însămînțare și-au păstrat proprietățile culturale.

După însămînțare și expunerea iradierii fotonice cutiile Petri au fost ermetizate și incubate la temperatura de 37 °C. Descrierea rezultatelor s-a efectuat la a 21; 28 și 56 zi de incubare. În cazul cercetărilor actuale rezultatele testării la a 21 zi de incubare au fost analogice celor finale și sunt prezentate în tab.1.

Rezultatele obținute demonstrează că sub acțiunea iradierii fotonice de bandă largă a dispozitivului are loc inhibarea creșterii microorganismelor complexului *M.tuberculosis*, care este în dependență de timpul expunerii iradierii. După o expoziție de 10 secunde tulpinile *M.tuberculosis* H<sub>37</sub>RW № № 3 și 5 au fost parțial afectate, iar tulpinile № № 1,2,4,6,7,8, și 9 s-au comportat absolut rezistente. În zonele iradiate timp de 20 secunde creșterea a lipsit cu excepția tulpinilor № № 2 și 7 la care s-a înregistrat o creștere moderată în comparație cu cea intensă pe sectoarele de control. Absența creșterii la a 56 zi de incubare a *M.tuberculosis* în zonele iradiate timp de 30 – 40 secunde, demonstrează acțiunea bactericidă a iradierii fotonice de bandă largă.

**Concluzii**

1. Iradierea fonică de bandă largă a dispozitivului are proprietăți bactericide semnificative asupra microorganismelor complexului *M.tuberculosis*.

2. Timpul necesar de iradiere pentru inhibarea sigură a creșterii *M.tuberculosis* este de 30-40 secunde la cm<sup>2</sup> de suprafață.

3. Rezultatele obținute in vitro permit propunerea metodei de iradiere fonică de bandă largă pentru aprobare clinică în scopul stabilizării procesului și sanarea cavitațiilor în cazul tuberculozei fibro-cavitare și în special în complexul de terapie la

etapa de pregătire a pacientului pentru intervenție chirurgicală.

#### Bibliografie selectivă

1. Добкин В.Г., Багиров М.А., Файзуллин Д.Р., Кузьмин Г.П. Эндокавитарное облучение ультрафиолетовым лазером в предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом. Проблемы туберкулеза и болезней легких №2, 2006, с. 25 – 28.

2. Douki T., Reynaud-Angelin A., Cadet J., Sage E. Pyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. *Biochemistry* 2003, 42 (30): 9221 – 6.

3. <http://genestho.ru/article2.shtml>/Лечение деструктивных форм туберкулеза с помощью эндокавитарного воздействия лазерным ультрафиолетовым излучением.

4. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Сидорова Н.Ф., Евгущенко Г.В., Никитин А.В. Использование эндобронхиального лазерного ультрафиолетового излучения в комплексном лечении туберкулеза бронхов. Проблемы туберкулеза и болезней легких №12, 2006, с. 20 – 24.

5. Nica Iu., Pogorelischi L., Maximov E., Cebotari V. Device for photosanitation infected cavities of the body. În: Conferința internațională de fizică, IBWAP – International Balkan Workshop on Applied Physics, Universitatea OVIDIUS, Constanța, 6–8 iulie 2009, p.193.

6. Nica Iu., Pogorelischi L., Maximov E., Cebotari V., Iavorschii C., Nahaba V., Timbalari E. Photon irradiation device for antimicrobial therapy. Proceedings: International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering ICNBME-2011, Chisinau, 7-8 July 2011, p.294 -296

7. Селина Л.Г., Добкин В.Г., Файзуллин Д.Р. и др. Сборник резюме 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2003, с. 319.

8. Винокуров М.Г., Николаева Н.Н., Косякова Н.И., Печятников В.А. Действие ультрафиолета С на лимфоциты и нейтрофилы периферической крови человека. Медицинская иммунология, 1999, № 3-4, с.10.

9. Wolfgang J. Schreier, Tobias E. Schrader, Florian O. Koller, Peter Gilch, Carlos E. Crespo- Hernández, Vijay N. Swaminathan, Thomas Carell, Wolfgang Zinth, and Bern Kohler. Thymine Dimerization in DNA Is an Ultrafast Photoreaction *Science* 315: 2007, 625-629.

#### Rezumat

A fost elaborat și confecționat dispozitivul de fotosanare cu radiație fonică de bandă largă a plăgilor și cavitațiilor infectate cu microfloră nespecifică. Dispozitivul a fost testat pentru studierea acțiunii iradierii fonice asupra bacteriilor complexului *M.tuberculosis in vitro*. S-a demonstrat că iradierea fonică de bandă largă are acțiune bactericidă semnificativă asupra microorganismelor complexului *M.tuberculosis*. Timpul necesar de iradiere pentru inhibarea sigură a creșterii *M.tuberculosis* este de 30-40 secunde.

#### Summary

#### The possibilities of using the broadband photon irradiation for Tuberculosis treatment

Has been developed and manufactured a photo sanitation device with broadband photonic irradiation of the infected wounds and cavities with non-specific micro flora. The device has been tested for studying the action of the photonic irradiation on bacteria of the *M.tuberculosis* complex in vitro. Has been proved that broadband photonic irradiation has a significant bactericide action on microorganisms of the *M.tuberculosis* complex. The irradiation time required to surely inhibit the growth of the *M.tuberculosis* is 30-40 seconds.

### EFICIENȚA ASOCIERII METODELOR LIMFOLOGICE LA SCHEMELE DOTS DE TRATAMENT A BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

V. Djugostran, V. Antipa, Olga Calenda

Institutul de Ftiziopneumologie  
“Chiril Draganiuc”, Chișinău

Actualitatea e motivată cu aceea, că în timpul de față nu sunt metode limfologice patogenetice de corecție a homeostazei, care ar putea mări eficiența medicației în faza intensivă, a bolnavilor de tuberculoză pulmonară.

**Obiectivul.** Elaborarea tehnologiilor curative noi de reglare a transportului intrstițial-umoral și a drenului limfatic și de dezintoxicare a organismului în faza intensivă a schemelor DOTS a bolnavilor de tuberculoză pulmonară.

#### Sarcinile:

1. Formarea metodelor limfologice curative complexe, și anume:

1.1. Etiotrope;

1.2. Patogenetice de:

1.2.a. reglare a transportului interstițial-umoral și a drenului limfatic;

1.2.b. de dezintoxicare a organismului.

2. Analiza nivelului de intoxicare endogenă a pacienților cu tuberculoză pulmonară.

3. Cercetarea reacțiilor de adaptare nespecifică generale și a nivelelor de reactivitate a organismului acestui contingent de bolnavi.

4. Determinarea eficienței clinice, bacteriologice și radiologice ca rezultat al tratamentului efectuat pacienților din grupe.

**Materiale și metode.** În studiul dat au fost incluse



materialele a 373 bolnavi tratați în faza intensivă, dintre care 163 au utilizat metode limfologice elaborate de noi, care au constituit cohorta bază, iar alte 99 persoane cărora s-a administrat chimiopreparate conform schemelor DOTS standard, au alcătuit eșantionul referință. Pentru determinarea mai obiectivă a potențialului curativ al tehnologiilor elaborate s-a efectuat analiza comparativă cu 111 pacienți, cărora tratamentul antituberculos tradițional s-a modificat cu chimioterapia endolimfatică regională indirectă.

În rezultatul analizei comparative a bolnavilor din lotul bază cu grupa referință conform:

- a) genului eșantioanele au fost comparabile;
- b) vârstei – vârsta pacienților de 46-60 de ani în cohorta bază era autentic mai mare ( $p < 0,05$ );
- c) formelor clinice a tuberculozei – eșantioanele erau absolut comparabile;
- d) extinderii și distrucției procesului patologic - lotul bază avea semnificativ mai mulți bolnavi cu procese pulmonare extinse ( $p < 0,02$ ) și cu distrucție ( $p < 0,04$ );
- e) intensității eliminării BAAR în lotul bază au fost veridic mai mulți pacienți, care eliminau bacili cu intensitatea moderată ( $p < 0,09$ );
- f) categoriei 1 pentru tratament – grupa bază a avut autentic mai multe cazuri readmise ( $p < 0,04$ ) și cu distrucție ( $p < 0,1$ );
- g) chimiorezistenței la preparatele antituberculoase – numărul cazurilor în cohorta bază este semnificativ mai mare ( $p < 0,08$ );
- h) numărului cazurilor maladiilor concomitente înregistrate la pacienții din eșantionul bază a fost veridic mai mare ( $p < 0,04$ ).

Așa dar, conform caracteristicii medico-biologice principale:

a) lotul bază până la tratament era mai grav, deoarece: vârsta bolnavilor de 46-60 de ani, numărul cazurilor readmise, a eliminătorilor de bacili moderat, a frecvenței cazurilor cu procese patologice extinse și cu distrucție, a cazurilor drog rezistente și cu maladii concomitente au fost mai frecvente, decât în grupa referință, ceea ce caracterizează starea pacienților ca una mai problematică și cu probabilitatea de insucces a tratamentului, mai înaltă;

b) cohortele bolnavilor incluse în studiu întru soluționarea sarcinilor de bază sunt comparabile.

**Metodele de tratament.** În caz de tuberculoză pulmonară pacienților din eșantionul de bază s-a administrat:

1) terapia limfotropă, elaborată de Iu.M.Levin și coaut., 1986 [3]:

a) regională indirectă a soluției de Isoniazidă, care se instila retrosternal cotidian, zilnic sau peste o zi, în număr de 25-30 la cură în varianta superioară propusă

de A.M.Corepanov și coaut., 1985 [2] în fosa jugulară și inferioară - după procesul xifoideu.

b) generală în varianta metodică TL-4. Preparatul se injecta subcutan, intramuscular, ori intraganglionar în zonele bogate în noduli, ori în rețele limfatice.

Restul chimiopreparatelor din schemele DOTS se administrau tradițional, evitându-se metoda endobronhială, ori injectarea intravenoasă. Dozele zilnice și de cură corespundeau recomandărilor experților OMS.

2) reglarea drenului limfatic prin corecția transportului interstițial-umoral cu preparatul cu acțiune citoprotectoră, care s-a administrat în decurs de o lună;

3) reglarea drenului limfatic combinată reo-osmotică cu preparatul Reosorbilact zilnic, sau peste o zi, câte 3 perfuzii la cură;

4) stimularea drenului limfatic chimică globală cu perfuzia soluției Sorbilact nr. 3 la o cură;

5) enterosorbția cu preparatul autohton de origine vegetală Fibrofit, administrat oral timp de 10 zile.

Pacienții din cohorta referință au primit tratament conform strategiei DOTS (direct observed treatment short course), fără restricții formalizate.

Bolnavilor din eșantionul de bază în schemele DOTS a fost modificată administrarea orală a Isoniasidei cu instilarea endolimfatică retrosternală indirectă a soluției acesteia. Durata medicației a corespuns cu cura bolnavilor din lotul bază.

**Metodele de investigații instrumentale și de laborator.** Pentru aprecierea stării generale a pacienților și a evoluției maladiilor acestora, au fost efectuate:

1) radiografia și/sau radiosopia cutiei toracice de ansamblu și a incidenței corespunzătoare, la începutul și la finele fazei intensive de tratament;

2) spirometria la etapele medicației;

3) fibrobronhoscopia diagnostică, la necesitate;

4) hemograma, din care s-a determinat:

a) aspectul și tipurile reacțiilor de adaptare nespecifică generale și nivelele de reactivitate a organismului conform procedurii L.H.Garcavi și coaut., 1979 [1], efectuate cu ajutorul programului computerizat "Antistres";

b) indicatorii leucocitari cantitativi de intoxicare:

- Ia.Ia.Kalf-Kalif, 1941;

- V.K.Ostrovski, 1983;

c) indicatorul hematologic cantitativ de intoxicare V.S.Vasilev, 1983.

Folosirea acestor indicatori a permis de a monitoriza cantitativ expresivitatea sindromului

Tabelul 1

**Evoluția frecvenței nivelelor indicatorilor de intoxicare a bolnavilor de tuberculoză pulmonară la etapele tratamentului**

Indicătorii:	Lotul						$P_{1-3} <$	$P_{2-4} <$
	bază: n=157; n/%			referință: n=91; n/%				
	1	2	$p_{1,2} <$	3	4	$p_{3,4} <$		
indicatorul leucocitar de intoxicare Ia.Ia.Kalf-Kalif								
- măriți	797/50,3	16/10,2)	0,1	46/50,6	17/17,6	0,001	#	0,04
- au scăzut, însă rămân > decât N		17/10,8			14/15,4			0,09
- normali	78/49,7	124/79,0	0,001	45/49,4	67/67,0	0,007	#	0,01
indicatorul hematologic de intoxicare V.S.Vasilev								
- măriți	106 (67,5%)	20 (12,7%)	0,001	56 (61,5%)	14 (15,4%)	0,001	0,07	#
- au scăzut, însă rămân > decât N		27 (17,2%)			19 (20,9%)			#
- normali	51 (32,5%)	110 (70,1%)	0,001	35 (38,5%)	58 (63,7%)	0,001	0,07	0,07
indicatorul leucocitar de intoxicare V.K.Ostrovski								
- măriți	90 (57,3%)	20 (12,7%)	0,001	46 (50,6%)	23 (25,3%)	0,001	0,06	0,006
- au scăzut, însă rămân > decât N		20 (12,7%)			15 (16,5%)			#
- normali	67 (42,7%)	117 (74,6%)	0,001	45 (49,4%)	53 (58,2%)	0,06	0,06	0,003

Notă: Colonițele: 1 și 3 reprezintă date de până la tratament, iar - 2 și 4 – după medicația efectuată; p – criteriul metoda precisă Fișer; # - diferența autentică lipsește ( $p > 0,1$ ); n – numărul de cazuri.

de intoxicare și a eficienței metodelor curative administrate.

5) determinarea nivelului de intoxicare endogenă cu metoda biochimică de apreciere spectrofotometrică a concentrației moleculelor cu masă medie în plasma sanguină, pe membrana eritrocitelor și în urină, după M.Ia.Malahova, 1995 [4];

6) examinarea sputei la:

- BAAR microscopic;
- BACTEC și a sensibilității la chimiopreparate;
- MBT prin cultură cu antibiograma;
- PCR, la necesitate;
- microflora secundară cu antibioticograma.

**Metode de prelucrare statistică.** Studiarea și sistematizarea statistică a materialului obținut s-a efectuat computerizat cu ajutorul bazei de date "Pacient". Au fost folosite: a) criteriul neparametric (criteriul semnelor Pcs, unde diferențele statistice s-au estimat autentice, atunci, când  $p < 0,05$ ); b) criteriul parametric "t" Student, la care, diferențele s-au considerat semnificative, în cazul în care p de asemenea e mai mic decât 0,05; c) metoda precisă Fișer, unde diferențele statistice s-au evaluat veridice când  $p < 0,1$ . Rezultatele s-au apreciat cu ajutorul indicatorilor medicinei bazate pe dovezi.

**Rezultate și discuții.** A fost efectuată analiza comparativă a datelor clinice și paraclinice a

pacienților din grupe, la etapele tratamentului, în rezultatul căreia s-a constatat că medicația efectuată a fost tolerată și a influențat benefic asupra stării generale a bolnavilor din cohorte, însă în eșantionul de bază s-a argumentat statistic superioritatea datelor obținute în privința unor simptome clinice de bază, așa ca: tusa productivă ( $p < 0,03$ ), tusa seacă ( $p < 0,001$ ) hemoptizia ( $p < 0,05$ ) și semnele clinice de intoxicare ( $p < 0,01$ ), care s-au micșorat autentic, ori a fost lichidate complet.

În urma aprecierii intensității eliminării BAAR și a evoluției procesului de debacilare în aceste loturi s-a observat că până la tratament în grupa de bază au fost semnificativ mai mulți pacienți care eliminau bacili moderat ( $p < 0,09$ ), iar rata abacilării din numărul total de bolnavi în cohorta bază a fost de 85,9%, pe când în eșantionul referință - de 81,8% ( $p < 0,1$ ), ori respectiv - de 81,7% și 75,6% din numărul baciliferilor ( $p < 0,1$ ).

În rezultatul examinării infiltrațiilor și a distrucțiilor pulmonare în loturi, a fost dovedit că tehnologiile elaborate au asigurat micșorarea veridică a infiltrațiilor ( $p < 0,05$ ) și a distrucțiilor pulmonare ( $p < 0,01$ ), în comparație cu lotul de referință.

Astfel, tehnologiile elaborate au asigurat autentic rezultate curative mai bune exprimate prin: micșorarea, ori lichidarea semnelor clinice de bază, majorarea ratei de abacilare și micșorarea infiltrațiilor și a distrucțiilor pulmonare a pacienților.

Conform datelor din tabelul 1 până la tratamentul efectuat în grupa de bază numărul bolnavilor cu indicatorii de intoxicare V.K.Ostrovski și V.S.Vasilev măriți au fost autentic mai mare, însă necătând la această tehnologiile propuse au asigurat micșorarea semnificativă a indicatorilor hemoleucocitari de intoxicare în această cohortă, iar frecvența cazurilor de normalizare a indicatorului V.S.Vasilev în acest eșantion s-a majorat cu 37,6%, adică veridic mai pronunțat decât în lotul referință ( $p < 0,07$ ). Tot odată, trebuie de menționat, că deoarece, la o parte din pacienți indicatorii de intoxicare au rămas măriți, e necesar de intensificat și / sau de continuat tratamentul de dezintoxicare.

În tabelele 2 și 3 sunt prezentate date referitor la determinarea comparativă a eficienței medicației folosind metoda cantitativă, având la bază studierea reacțiilor de adaptare nespecifică generale și a nivelelor de reactivitate a organismului, care e folosită pe larg în diferite domenii medicale, întru aprecierea eficienței tehnologiilor curative și monitorizarea lor.

Analizând materialele acestor tabele putem constata, că comparabilitatea grupelor, în ansamblu, era compromisă deoarece până la tratamentul efectuat la bolnavii din cohorta de referință frecvența reacției

“stres” și a nivelelor de reactivitate “scăzute” au fost veridic mai mare, decât în eșantionul bază. După tratamentul administrat s-a înregistrat evoluția autentică pozitivă, însă mai pronunțată - la cei din grupa bază.

Trebuie de menționat, că în cohorta de referință frecvența nivelului “înalt” de reactivitate a organismului s-a micșorat semnificativ, iar în eșantionul de bază – a rămas același, motiv, care impune necesitatea de a intensifica medicația imunostimulatoare.

### Concluzii

Metodele limfologice curative elaborate au demonstrat că frecvența cazurilor de normalizare a indicatorilor de intoxicare s-a majorat până la 37,6%, iar în lotul referință – până la 25,2% bolnavi. Numărul pacienților cu semne clinice de bază și cu cavități de distrucție s-au micșorat, ori lichidat autentic în comparație cu lotul referință.

Astfel, rezultatele obținute a demonstrat eficiența înaltă a tehnologiilor propuce în faza intensivă a tratamentului antituberculos.

### Lista abrevieri

BAAR - bacili acido-alcoolo-rezistenți;  
BACTEC – sistem radiometric automatizat, pentru

Tabelul 2

#### Evoluția nivelelor de reactivitate a pacienților cu tuberculoză pulmonară la etapele medicației

Nivelele de reactivitate:	Lotul bază: n=157; n/%			Lotul referință: n=91; n/ %			$P_{1/3 <}$	$P_{2/4 <}$
	etapa		$P_{1/2 <}$	etapa		$P_{3/4 <}$		
	1	2		3	4			
foarte jos	25/16,2	14/8,9	0,02	17/18,7	4/4,4	0,001	#	0,09
jos	93/59,2	105/66,8	0,03	57/62,6	69/75,8	0,02	0,09	0,04
mediu	26/16,5	25/16,1	#	11/12,1	15/16,5	#	0,09	#
înalt	13/8,3	13/8,3	#	6/6,6	3/3,3	#	#	0,07

Notă: Colonițele: 1 și 3 reprezintă date de până la tratament, iar - 2 și 4 – după medicația efectuată; p – criteriul metoda precisă Fișer; # - diferența veridică lipsește ( $p > 0,1$ ); n – numărul de cazuri.

Tabelul 3

#### Evoluția reacțiilor de adaptare nespecifică generale a bolnavilor de tuberculoză pulmonară la etapele tratamentului

RANG (aspect și tip):	Lotul bază: n=157; n/%			Lotul referință: n=91; n/%			$P_{1-3 <}$	$P_{2-4 <}$
	etapa		$P_{1/2 <}$	etapa		$P_{3-4 <}$		
	1	2		3	4			
- stres	38/24,1	15/9,5	0,001	29/32,0	13/14,3	0,002	0,05	0,08
- antrenament	59/37,6	51/32,5	0,06	31/34,0	31/34,0	#	0,09	#
activată inclusiv:	53/33,8	76/48,5	0,002# 0,001	30/33,0	38/41,8	0,06	#	0,06
-calmă și exaltată	27/17,3 26/16,5	28/17,8 48/30,7		18/19,7 12/13,2	18/19,8 20/22,0	# 0,05	# #	# 0,04
hiperreactivată	7/4,5	15/9,5	0,03	1/1,0	9/9,9	0,01	#	#

Notă: Colonițele: 1 și 3 reprezintă date de până la tratament, iar - 2 și 4 – după medicația efectuată; p – criteriul metoda precisă Fișer; # - diferența semnificativă lipsește ( $p > 0,1$ ); n – numărul de cazuri.

depistarea micobacteriilor în materialul diagnostic și determinarea rezistenței medicamentoase către preparatele antituberculoase principale;

DOTS – direct observed treatment short course (tratament antituberculos strict supravegheat);

MBT – micobacteria tuberculozei;

OMS – Organizația Mondială a Sănătății;

PCR – polimerase chain reaction (reacție de polimerizare în lanț);

RANG – reacții de adaptare nespecifică generale;

TL – terapie limfotropă.

#### Bibliografie

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Изд-во Ростовского Университета, 1979: 125 с.

2. Корепанов А.М., Стрелков Г.Н., Корепанов А.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование ретростернального (эндолимфатического) введения диоксида при нагноительных заболеваниях легких // Клиническая лимфология. Тезисы. Москва-Подольск, 1985: 221-223.

3. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. М., 1986: 288с.

4. Малахова М.Я. Методы регистрации эндогенной интоксикации. С.-Пб., 1995: 32с.

#### Rezumat

Sunt prezentate rezultatele unui studiu randomizat, monocentric, controlat consacrat cercetării eficienței tehnologiilor curative noi, care constau în modificarea schemelor DOTS standard cu administrarea în faza intensivă de medicație a complexului de metode limfologice și anume: chimioterapia endolimfatică regională indirectă, reglarea drenului limfatic și a transportului interstițial-umoral, protecția funcției organelor de menținere a homeostazei – enterosorbția. A fost demonstrat avantajul lor autentic în lichidarea semnelor clinice de bază și în micșorarea cavităților de distrucție vs de lotul de referință.

#### Summary

##### Association efficiency of lymphological methods to DOTS treatment schemes in patients with pulmonary tuberculosis

The aim of the present randomized, controlled, single-centered study was to evaluate the efficacy of new technologies of anti-TB treatment. The new technologies consisted in modification of the DOTS schemes in the intensive phase, by the application of a complex of lymphological methods: indirect endolymphatic chemotherapy, chemical regulation of the global lymphatic drain and interstitial-humoral transport and enterosorption (protection of the functions for maintaining of the homeostasis). The developed technologies

demonstrated their authentic advantage in reference to the liquidation of the clinical signs and the reduction of cavities of destruction in the basic group vs the reference group

### OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS TRADIȚIONAL CU METODE LIMFOLOGICE A PACIENȚILOR CU PLEUREZIE TUBERCULOASĂ

V. Djugostran, V. Antipa,  
Adriana Niguleanu, Olga Calenda  
Institutul de Ftiziopneumologie  
"Chiril Draganiuc", Chișinău

În scopul îmbunătățirii tratamentului antituberculos din faza intensivă, medicația pacienților cu pleurezie tuberculoasă din lotul bază a fost modificată cu administrarea complexului de metode limfologice. Bolnavii din grupa referință au folosit tratament tradițional. Modificarea tratamentului a permis în termeni mai mici de a diminua intoxicația și de a lichida pleurezia fără aderențe vizibile în 30% din cazuri mai frecvent decât în cohorta referință.

**Scopul.** Optimizarea tratamentului antituberculos tradițional cu metode limfologice a bolnavilor de pleurezie tuberculoasă.

**Materiale și metode.** Au fost examinați 30 de pacienți din eşantionul bază și 15 – din lotul referință. Concomitent cu explorarea standard s-au determinat acizii aminici în lichide biologice și indicatorii leucocitari de intoxicație. În grupa bază, schemele DOTS au fost modificate cu instilarea retrosternală a preparatului antituberculos și a corticoidului, apoi - cu reglarea chimică globală a drenului limfatic și a transportului interstițial-umoral. Pacienții din cohorta referință au fost tratați tradițional.

**Rezultate.** În urma tratamentului modificat a fost obținută normalizarea indicatorului de intoxicație Ostrovski și lichidarea pleureziei fără aderențe vizibile în 30% din cazuri mai frecvent decât în eşantionul referință, necătând că durata medie a fazei intensive de tratament în lotul bază a fost de  $59,8 \pm 2,2$ , iar în grupa de referință – de  $74,8 \pm 3,1$  zile/pat ( $p < 0,1$ ).

**Concluzii.** Administrarea tehnologiilor curative elaborate a permis în termeni mai mici de a diminua intoxicația și de a lichida pleurezia fără aderențe vizibile în 30% din cazuri mai frecvent, decât în cohorta de referință.

OPTIMIZATION OF TRADITIONAL  
ANTI-TB TREATMENT IN PATIENTS WITH  
TUBERCULOSIS PLEURISY USING THE  
LIMFOLOGICAL METHODS

V. Djugostran, V. Antipa, Adriana Niguleanu,  
Olga Calenda

Institute Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc",  
Chisinau

**Summary**

In order to fortify the intensive phase of anti-TB treatment, the medication in the patients with tuberculosis pleurisy (basic group) was modified by the application of a complex of limphological methods. The patients from the reference group took the traditional treatment. The modification of treatment allowed the diminishing and elimination of the intoxication in a shorter time, and also, the liquidation of pleurisy without visible adhesions was more frequent in the basic group vs reference group (by 30%).

**Purpose.** Optimizing of the tuberculosis pleurisy medication by using the combined limphological methods and traditional treatment.

**Material and methods.** 30 patients from the basic group were examined and 15 ones - from the reference group. The standard investigation was completed with determination of amino acids in the biological liquids and leukocyte indicator of intoxication Ostrovsky. In the basic group DOTS schemes have been modified with retrosternal instillation of anti-TB drug and corticoid and then - with the chemical regulation of the global lymphatic drain. Patients from the reference group were treated traditionally.

**Results.** The frequency of normalization values of indicators of intoxication Ostrovsky after using medication in basic group and the liquidation of pleurisy without visible adhesions was higher by 30% than in the reference group, in spite of the fact that the middle duration of the intensive phase of the treatment in the basic group was 59, 8±2, 2 days/bed, and in the reference group – 74, 8±3, 1 days/bed ( $p<0.1$ ).

**Conclusions.** Developed technologies using in basic group permitted in a shorter time, to normalize leukocyte indicator of intoxication Ostrovsky and to liquidate the pleurisy without leading visible adhesions more frequently compared to traditional treatment.

ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЕ  
ВОЗДЕЙСТВИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ  
ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ С  
ДАЛЬНЕЙШИМ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ  
ОЗВУЧИВАНИЕМ ПОДМЫШЕЧНОЙ  
ОБЛАСТИ НА ДЕСТРУКТИВНЫЙ  
ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

*С. А. Полякова, Н. А. Герасимова*

Кафедра фтизиопульмонологии,  
Одесский национальный медицинский  
университет, Украина

Туберкулез всегда рассматривали как медико-социальную проблему. Переход к рыночной экономике и страховой медицине, экологический кризис поставили большинство населения в экстремальные условия существования. Ухудшающаяся экзо- и эндоэкологическая ситуация приводит к изменению резистентности организма, закономерно отражающемуся на возникновении, течении и исходе туберкулеза. В таких условиях успешное решение наиболее актуальных заданий фтизиатрии возможно лишь в том случае, если при их рассмотрении учитываются важнейшие достижения иммунологии.

**Цель исследования.** Изучить изменения показателей иммунной системы под воздействием региональной лимфотропной терапии с дальнейшим ультразвуковым озвучиванием подмышечной области по сравнению с аналогичными показателями у больных, получавшими только традиционную противотуберкулезную терапию.

**Материал и методы.** Нами обследованы 108 больных деструктивными формами туберкулеза легких. Диагноз заболевания был верифицирован на основании клинической картины, результатов лабораторного и рентгенологического обследования больных, бактериоскопического и бактериологического исследования мокроты. Все больные были разделены на 2 группы: 1 (основная) - 88 больных, в комплексном лечении которых использовалась региональная лимфотропная терапия с дальнейшим ультразвуковым действием на подмышечную область; 2 (контрольная) - 20 больных, получавших стандартный комплекс противотуберкулезных препаратов.

Лимфотропная терапия осуществлялась вве-

дением изониазида в подкожную жировую клетчатку подмышечной области (зона проекции подмышечных лимфатических узлов) на стороне патологических изменений в легком в суточной дозе: 10% раствор в пересчете 10 мг на 1 кг массы тела пациента. Лимфостимулятором был гепарин. Далее на данную область применяли ультразвуковое озвучивание интенсивностью от 0,2 Вт/см<sup>2</sup> до 0,4 Вт/см<sup>2</sup> в непрерывном режиме, длительность процедур 5-7 мин. ежедневно. Это позволяло получить эффект усиленного проникновения (глубокий фонофорез). Курс терапии составил 40 процедур.

У больных исследовались иммунологические показатели периферической крови, характеризовавшие клеточное и гуморальное звенья иммунной системы. Для исследования клеточного иммунитета определяли количество лимфоцитов и субпопуляций клеток лимфоцитов по стандартной методике с использованием моноклональных антител к рецепторам клеточной поверхности лимфоцитов и моноцитов методом непрямой иммунофлуоресценции. Концентрацию основных классов иммуноглобулинов (Ig A, Ig G, Ig M) в сыворотке крови определяли методом радиальной диффузии по Mancini.

**Результаты.** На третьем месяце лечения после проведения региональной лимфотропной терапии с ультразвуковым озвучиванием подмышечной области показатель относительного количества лимфоцитов в крови значительно отличался от показателя до лечения у больных 1 группы (36,0±1,2) % (p<0,001); отмечается значительное улучшение по CD3-T-лимфоцитам (59,6±1,6) % и приближается к значениям этого показателя у здоровых доноров (60,7±2,3) % (p>0,05); по CD4-T-хелперам в 1 группе были обнаружены статистически значимые отличия (p<0,001); по CD22-B-лимфоцитам - значительные отклонения в сторону нормализации отмечались в 1 группе (17,9±1,1)% по сравнению с периодом до начала лечения (15,3±1,5)% (p<0,001). В контрольной группе статистически достоверной разницы между аналогичными показателями не было.

**Заключение.** Было показано позитивное влияние региональной лимфотропной терапии с ультразвуковым озвучиванием подмышечной области у больных деструктивными формами туберкулеза легких на клеточные и гуморальные звенья иммунной системы.

## IMMUNOCORRECTIVE INFLUENCE OF REGIONAL LYMPHOTROPIC THERAPY WITH FURTHER ULTRASOUND THERAPY OF UNDERARM AREA ON A DESTRUCTIVE FORM OF PULMONARY TUBERCULOSIS

S. A. Polyakova, N. A. Gerasimova  
Odessa national medical university

**Aim.** To learn the changes of indexes of the immune system under act of regional lymphotropic therapy with the further ultrasound therapy of underarm area of introduction as compared to analogical indexes for patients, that got in a holiatry only lymphotropic therapy and patients that got traditional antiphthisic therapy only.

**Materials and methods.** All patients (108 persons) were divided into 2 groups: the 1 - main groups and the 2 - control group. In all groups complex antituberculous treatment was used with standard combinations of drugs in a standard dosages, together with pathogenetic drugs and symptomatic treatment. Regional lymphotropic therapy with further ultrasound therapy of underarm area were used in the 1 main group. The control of immunological indices was carried out at the beginning of treatment in both groups, in the third month of treatment in a control group and in the end of magnetic and low frequency ultrasound therapy of underarm area in main group.

**Results.** On the 3 month of treatment after realization of regional lymphotropic therapy with further ultrasound therapy of underarm area the index of relative amount of lymphocytes in blood considerably differed from an index to treatment for the patients of a 1 group (36,0±1,2) % (p<0,001); a considerable improvement is marked on CD3-T-lymphocytes (59,6±1,6) % and approaches the values of this index for healthy donors (60,7±2,3)% (p>0,05); on CD4-T-helpers in a 1 group were discovered statistically meaningful differences (p<0,001); on CD22-B-lymphocytes - considerable rejections toward normalization registered in a 1 group (17,9±1,1) % compared to a period to beginning of treatment (15,3±1,5) % (p<0,001). In a control group statistically reliable difference between analogical indexes was not educed.

**Conclusions.** The study results demonstrated positive influence of regional lymphotropic therapy with further ultrasound therapy of underarm area on cellular and humoral links of the immunity system in patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ  
ПРЕПАРАТА ИМУНОФАН В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
“ЛИКВИДАТОРОВ” ПОСЛЕДСТВИЙ  
АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*О.Б. Пикас, В.И. Петренко*

Национальный медицинский университет  
имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

**Цель.** Изучить и оценить эффективность применения препарата имунофан в комплексном лечении “ликвидаторов” последствий аварии на ЧАЭС, больных туберкулезом легких. Было обследовано 122 “ликвидатора” последствий аварии на ЧАЭС, больных туберкулезом легких (мужчин – 108 (88,5 %), женщин – 14 (11,5 %)), возраст которых 18-65 лет. Инфильтративная форма была в 37 (30,3 %), очаговая – в 6 (4,9 %), диссеминированная – в 32 (26,2 %), казеозная пневмония – в 18 (14,8 %), а фиброзно-кавернозная – в 29 (11,4%) лиц. Все больные были разделены на 2 группы (идентичные по полу, возрасту и характеру туберкулезного процесса). Первую группу (I) составили 91 (74,6 %) человек, вторую (II) – 31 (25,4 %). Больным II группы дополнительно назначали ливолин форте и имунофан. Эффективность лечения оценивали по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным (срокам ликвидации клинической симптоматики туберкулеза). Бактериовыделение было в 73 (80,2%) больных I и в 27 (33,75%) II группы, а деструкция соответственно в 83 (90,2 %) и 28 (33,75 %) лиц. Лечение антимикобактериальными препаратами проводилось по стандартной схеме в 2 фазы: интенсивная (2-3 мес.) и продолжения (4-5 мес.). У больных II группы симптомы интоксикации исчезали быстрее на  $(1,54 \pm 0,16)$  недели, чем у больных I группы, а нормализация общего анализа крови происходила быстрее на  $(1,70 \pm 0,1)$  недели,  $P < 0,01$ . Хрипы (сухие и влажные) сохранялись дольше в лиц I группы (на  $1,19 \pm 0,11$  недели), чем II,  $P < 0,01$ . Средние сроки прекращения бактериовыделения и заживления деструкции были короче у пациентов II группы ( $P < 0,05$ ), чем в I и составляли  $(3,00 \pm 0,1)$  мес. и  $(3,65 \pm 0,3)$  мес.,  $(5,80 \pm 0,2)$  и  $(6,44 \pm 0,2)$  мес. соответственно. Таким образом, имунофан на фоне антимикобактериальной терапии уменьшает сроки исчезновения симптомов интоксикации, сухих и влажных хрипов, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтрации и заживления полостей распада, что в целом сни-

жает сроки лечения больных туберкулезом легких.

**EFFICIENCY OF ADMINISTRATION OF  
IMMUNOFAN IN COMBINED TREATMENT  
OF LIQUIDATORS OF CONSEQUENCES  
OF DISASTER AT CHORNOBYL NUCLEAR  
POWER STATION WITH PULMONARY  
TUBERCULOSIS**

*O.B. Pikas, V.I. Petrenko*

National Medical University, A.A. Bogomolets  
Kyiv, Ukraine

The objective of this article is to study efficiency of administration of medicines Livoline Forte and Immunofan in combined treatment of “liquidators” of consequences of disaster at Chornobyl Nuclear Power Station with pulmonary tuberculosis. 122 “liquidators” of consequences of disaster at Chornobyl Nuclear Power Station with pulmonary tuberculosis were examined (108 (88,5 %) male, 14 (11,5 %) female), age 18-65. Infiltrative form was found in 37 (30,3 %), focal in 6 (4,9 %), disseminated in 32 (26,2 %), caseous pneumonia in 18 (14,8 %), and fibrocavernous in 29 (11,4%). All patients were divided into 2 groups (identical in sex, age and character of tuberculosis process). The first group (I) included 91 (74,6 %) persons, the second (II) included 31 (25,4 %) persons. Patients of II group additionally administered Livoline Forte and Immunofan. Efficiency of treatment was evaluated by clinicoradiological and laboratory data (terms of liquidation of clinical symptomatology of tuberculosis). Bacterioexcretion was noted in 73 (80,2 %) of patients of I group and 27 (33,75 %) of II group, and destruction correspondingly in 83 (90,2 %) and 28 (33,75 %) persons. Therapy with antimicrobial medicines performed according to a standard scheme in 2 stages: intensive (2-3 months) and prolonged (4-5 months). In patients of II group intoxication signs vanished  $(1,54 \pm 0,16)$  weeks faster as compared with patients of I group, and normalization of complete blood count was  $(1,70 \pm 0,1)$  weeks faster,  $P < 0,01$ . Rales (dry and bubbling or moist) were in patients of I group  $(1,19 \pm 0,1)$  weeks longer as compared with patients of II group,  $P < 0,01$ . Mean terms of bacterioexcretion and healing of destruction were shorter in patients of II group as compared with the patients of I group and made  $(3,00 \pm 0,1)$  months and  $(3,65 \pm 0,3)$  months,  $(5,80 \pm 0,2)$  and  $(6,44 \pm 0,20)$  months correspondingly. Therefore Livoline Forte and Immunofan at the background antimicrobial therapy decreases terms of elimination of symptoms of intoxication, dry and

bubbling (moist) rales, cessation of bacterioexcretion, resolution of infiltration and healing of destruction cavities that leads to shortening of therapy terms in patients with pulmonary tuberculosis.

### ПРИЧИНЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова*

Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, Россия

Уточнение и выделение групп пациентов с высоким риском неблагоприятного развития заболевания туберкулезом (ТБ) позволило бы адресно направлять усилия по оптимизации путей повышения эффективности терапии.

**Цель исследования.** Определить наиболее значимые причины неблагоприятных результатов основного курса химиотерапии (ХТ) у лиц с впервые установленным диагнозом ТБ.

**Материалы и методы.** Непосредственные результаты лечения по окончании интенсивной фазы ХТ были оценены на основе социально-демографических, клинических, рентгенологических, лабораторных данных у 1211 впервые выявленных пациентов в возрасте 18-75 лет из 6 субъектов РФ в 2 группах: 1 гр. - эффективно леченные лица по критериям заживление полостей и абациллированию, n=806; 2 гр. - неэффективно леченные больные с сохранением деструкций в легких и/или бактериовыделения, n=405. Определялся абсолютный (АР) и относительный (ОР) риски неэффективности лечения.

**Результаты.** После отбора характеристик туберкулезного процесса с высокой степенью достоверности различий наиболее значимыми причинами низкой результативности основного курса ХТ определены: наличие 3 и более социальных факторов риска ТБ (АР 51,8; ОР 2,3), возраст старше 50 лет (АР 57,78; ОР 2,42), сочетание трех и более хронических нозологий (АР 50,18; ОР 2,08), наличие ВИЧ-инфекции (АР 66,3; ОР 2,14), медико-организационные проблемы выявления (АР 54,0 ОР 2,12), распространенность процесса с объемом поражения 2 доли и более (АР 61,7; ОР 2,33), множественные деструкции (АР 66,8; ОР 2,47), наличие грубого фиброза легких (АР 69,9;

ОР 2,61), выраженная интоксикация (АР 89,0; ОР 4,45), кахексия (АР 100; ОР 3,23), осложнения в виде дыхательной недостаточности (АР 77,1 ОР 2,55) или поражения бронхов (АР 66,4; ОР 2,22), лекарственная устойчивость более, чем к 3 препаратам (АР – 75,6,4 ОР 2,37), прерывание (АР 66,2; ОР 3,77) или нарушение (АР 69,2; ОР 2,8) режима ХТ, неустранимые побочные реакции на противотуберкулезные препараты (АР 76,0; ОР 3,67).

**Заключение.** При проведении основного курса ХТ у больных с впервые установленным ТБ легких необходимо наибольшее внимание уделять лицам старше 50 лет, имеющим выраженную интоксикацию, позднее выявление, полиморбидность, осложненное течение заболевания, широкую лекарственную устойчивость, плохую переносимость ХТ.

### CAUSES OF UNSUCCESSFUL COMPLEX CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH FIRST-TIME DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS

*Parolina L., Morozova T.*

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Improved identification and selection of patients with high risk of unsuccessful lung tuberculosis therapy can optimize therapy effectiveness.

**Objective.** Identification of most relevant causes of unsuccessful results of start chemotherapy of patients with first-time diagnosed lung tuberculosis.

**Patients and methods.** Socio-demographic, clinical, radiological and laboratory data of 1,211 patients with first-time diagnosed lung tuberculosis were analyzed right after completion of intensive start chemotherapy. The patients were 18-75 years old from 6 regions of Russia. The therapy results were validated by two criteria: shrinking of lung caverns and abaccilation. The first group, with successful therapy results, comprised of 806 patients, while another one included 405. The researchers measured absolute (AR) and relative risk (RR) factors of therapy ineffectiveness.

**Results.** Data analysis showed that following factors contributed most in ineffectiveness of chemotherapy: Presence of more than 2 social risk factors (AR – 51.8; RR – 2.3), Age – 50 years and older (AR 57,78; RR 2,42), More than three concurrent chronic diseases (AR 50,18; RR 2,08), HIV positive (AR 66,3; RR 2,14), More than 1 lung lobe affected - (AR 61,7; RR 2,33), Multiple lung destruction - (AR 66,8; RR 2,47), Rough lung sclerosis (AR 69,9; RR 2,61), Severe bacterial



intoxication (AR 89,0; RR 4,45), Cachexia (AR 100; RR 3,23), Respiratory insufficiency (AR 77,1 RR 2,55), Bronchus tuberculosis (AR 66,4; RR 2,22), MDR (4 and more drugs) - (AR 75,64; RR 2,37), Interrupted chemotherapy - (AR 69,2; RR 2,8), Cancelled chemotherapy - (AR 66,2; RR 3,77), Severe chemotherapy side-effects (AR 76,0; RR3,67).

**Conclusion.** Doctors administering start chemotherapy of patients with first-time diagnosed lung tuberculosis have to pay special attention to individuals older than 50 years old, with severe bacterial intoxication, respiratory complications and multiple concurrent chronic diseases, and who developed MDR and severe side effects of the therapy.

### LEUCOGRAMA PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ OCULARĂ TRATAȚI TRADIȚIONAL PER OS ȘI LIMFOTROP

*Elvira Velixar<sup>1</sup>, Victoria Iaschina<sup>2</sup>*  
 Institutul de Ftiziopneumologie  
 „Chiril Draganiuc”<sup>1</sup>,  
 SRL „Micromed”<sup>2</sup>, Chișinău

**Scopul.** Compararea efectului administrării limfotrope și per os ale preparatelor antituberculoase asupra leucogramei pacienților cu tuberculoză oculară.

**Material și metode.** 50 de pacienți cu tuberculoză oculară au fost divizați în două loturi: I – administrarea preparatelor antituberculoase (Izoniazidă) limfotrop (n=27), II – administrarea per os (n=23). În baza analizei generale a sângelui, s-a determinat raportul elementelor leucogramei și indicii: Kall-Kalif, leucocitar de imunoreactivitate, de adaptare, la inițierea și la finele tratamentului specific. Schimbările formulei leucocitare au fost comparate.

**Rezultate.** În ambele loturi, la o parte din pacienți, s-a înregistrat dezechilibrarea raportului elementelor leucogramei. Lot I - indicii Kalf-Kalif, leucocitar de imunoreactivitate, de adaptare au avut devieri de la valori normale în 18,5%, 29,6%, 40,7% cazuri respectiv. Lot II – în 26,1%, 26,1%, 30,4%. În lotul I, după tratament, toate elementele leucocitare au arătat o tendință pronunțată spre parametri normali, iar leucocitele nesegmentate ( $3,19 \pm 0,52$  și  $0,87 \pm 0,22$ ,  $p < 0,001$ ) și limfocitele ( $29 \pm 1,6$  și  $34,8 \pm 2,01$ ,  $p < 0,05$ ) au înregistrat schimbări veridice statistic. În lotul II s-a înregistrat o tendință nesemnificativă spre normalizare la majoritatea elementelor leucogramei. În

cazul numărului total al leucocitelor, devierea de la normă s-a accentuat. Lot I - indicii Kalf-Kalif, leucocitelor de imunoreactivitate, de adaptare s-au normalizat în toate cazurile. Lot II – indicii respectivi au rămas anormali în 25,0%, 15,0% și 15,0% din cazuri. Acuitatea vizuală normală finală mai mare decât 1,0 s-a înregistrat în lot I - 32,9%; lot II - 1,9%.

**Concluzie.** Formula leucogramei s-a îmbunătățit în lotul I ce a corelat direct cu rezultatele clinice ale tratamentului. Acuitatea vizuală finală  $\geq 1,0$  în procentaj mai mare se regăsește în același lot, ce poate fi atribuit administrării limfotrope a tuberculostaticului.

### LEUCOGRAMA OF PATIENTS WITH OCULAR TUBERCULOSIS WHO RECEIVED TUBERCULOSIS TREATMENT PER OS AND LYMPHOTROPICAL

*Elvira Velixar<sup>1</sup> Victoria Iaschina<sup>2</sup>*

Institute of Phthiziopneumology  
 „Chiril Draganiuc”<sup>1</sup>, SRL „Micromed”<sup>2</sup>, Chisinau

**Purpose.** To compare the effects of lymphotropic and per os administration of tuberculosis drugs on leucogram patients with ocular tuberculosis.

**Methods.** 50 patients with ocular tuberculosis were divided into two groups: I - lymphotropic administration of one of the tuberculosis drugs (Isoniazid) (n=27), II - traditional per os administration (n=23). The changes of the leucocytes formulae were compared.

**Results.** In some cases of both groups, the disbalance of the leucocytes cells and attached indexes has been registered: the index of intoxication Kalf-Kalif, the index of the immune reactivity of leucocytes and the index of adaptability. In the first group the indexes have been changed in 18.5%, 29.6%, 40.7% of cases. In the second group - 26.1%, 26.1%, 30.4%.

I group: after treatment all elements of the leucocytes formulae showed a pronounced trend towards normal parameters with a statistical veracity of ansegmented leukocytes ( $3,19 \pm 0,52$  and  $0,87 \pm 0,22$ ,  $p < 0,001$ ) and limfocytes ( $29 \pm 1,6$  and  $34,8 \pm 2,01$ ,  $p < 0,05$ ). II group: the elements of the leucocytes formulae showed an unsure trend towards normal parameters, but in the case of the total number of the leucocytes, the deviation from the norm has increased. The indexes: Kall-Kalif, the index of the immune reactivity of leucocytes and the index of adaptability have normalized in all cases of the I group. In the II group they remained abnormal in 25.0%, 15.0% and

15.0%. The normal values of visual acuity ( $AV \geq 1.0$ ) have been registered at a higher number of patients from the first group (32,9% versus 1,9%).

**Conclusions.** The leucograma of patients with ocular tuberculosis has improved in the I lymphotropical group which correlates directly with the following clinical outcome: the percentage of eyes with final visual acuity better than 20/20 increased in the same I group; which may be attributable to the lymphotropical therapy.

## HEMOPNEUMOTORACELE SPONTAN

*I. Balica*

IMSP, Spitalul Clinic Republican, Chișinău

Pneumohemotoracele spontan (PHTS) a fost descris și diagnosticat postmortem de către Lænnec în 1828. Ulterior Whitaker, în 1876 a tratat cu succes PHTS prin puncții pleurale. Incidența PHTS actualmente este 1%-12% dintre cazurile de pneumotorace spontan [1-3]. În 1988, Ohmori et al. [7] a definit PHTS că asocierea dintre PS și acumularea de sânge în cavitatea pleurală în volum de peste 400 mL. Fiind rar, PHTS are potențial de pericol vital, provocând colaps ventilator și compromis hemodinamic. PHTS trebuie considerat cauza unei hipovolemii inexplicabile la un pacient tânăr. Există consens în privința managementului inițial, care constă în oxigenoterapie, monitorizare, resuscitare cu lichide (cu sau fără hemotransfuzii), drenajul pleural. Nu există consens în managementul ulterior optim al acestor pacienți, fiind analizat tratamentul conservativ prin drenaj pleural, intervenția precoce sau electivă pentru evacuarea hemotoracelui, hemostază, decorticație. Recomandările sunt bazate pe studii retrospective, experiențe personale și instituționale, lipsind studiile prospective. Analizele recente ale bibliografiei favorizează intervenția chirurgicală precoce prin toracoscopie videoasistată.

**Obiective.** Evaluarea metodelor și tacticii de tratament al pneumohemotoracelui spontan în baza analizei a 2 cazuri clinice și a revistei literaturii.

**Materiale și metode.** Sunt prezentate 2 cazuri clinice de pneumohemotorace spontan, tratate cu succes prin metode diferite. Este analizată bibliografia tematică în aspectul tacticii de tratament al pneumohemotoracelui spontan în aspect chirurgical.

### Rezultate.

**Cazul clinic. 1.** *Pacientul S. A.* 46 de ani, bărbat, de specialitate șofer, în timpul săpatului în grădină a simțit un junghi toracic dreapta. Durerea s-a intensificat, a apărut tusea uscată și slăbiciune pronunțată. A fost transportat în spitalul raional, unde la radiografia toracică s-a depistat un pneumotorace mic dreapta, concomitent s-a observat și opacifierea sinusului costodiafragmal. S-a efectuat puncția pleurală cu evacuarea de aer și 50 mL sânge. Starea pacientului s-a stabilizat hemodinamic, s-au indicat antibiotice, bronholitice și analgetice. Examenul radiologic a doua zi depistează un pneumotorace total dreapta și opacifierea sinusului costodiafragmal până mai sus de unghiul scapulei.



Figura 1. Radiograma toracică cu hemopneumotorace spontan dreapta

Pe linia aviasan a fost transferat în secția chirurgie toracică SCR, unde s-a efectuat toracosopia diagnostică de urgență. În timpul toracoscopiei s-a diagnosticat prezența hemopneumotoracelui mare pe dreapta, după drenarea pleurală s-au eliminat 1800 mL sânge lichid. S-a efectuat de urgență operația-toracotomie anterolaterală, în timpul căreia s-a stabilit prezența hemopneumotoracelui spontan, secundar ruperii unei bride pleurale în regiunea bulei din segmentul 6. Rezecția bulei, sutura plăgii pulmonare, drenajul pleural a dus la lichidarea hemopneumotoracelui și vindecarea pacientului.

**Cazul clinic 2.** *Pacientul M.I.* a.n. 1975, f/o 17548/467, a fost internat în secția toracală a SCR pe 28.09.2005 cu prezența drenului pleural dreapta. Din anamneza: pe 15.09.2005 la ora 6.30 minute dimineața, când s-a ridicat din pat, a simțit dureri acute în hemitoracele drept. A fost internat în spitalul raional pe 19.09.2005. Pe radiograma toracică s-a depistat opacitate dreapta, de la diafragm până la coasta 3-a, cu prezența pneumotoracelui dreapta și a deplasării

mediastinale spre stânga. La toracocenteză cu drenarea pleurală stânga s-au evacuat 2,5 L sânge lichid, care nu s-a coagulat în cuvă. În timpul nopții s-au mai eliminat 150 mL sânge lichid. La internare în spitalul raional:

19.09.2005 er. 3,2, Hb 85,0 g/L, leuc. 8,1, ns 10 segm. 53, limf. 35, monocite 2, VSH 31/oră.

20.09.2005 er. 2,5, Hb 74 g/L, leuc. 11,2, Hct 25%.

În timpul transfuziei de sânge s-a observat reacție febrilă cu creșterea temperaturii corpului până la 39,3 grade Celsius.

BFS 29.09.2005 Endobronșită atrofică gradul I.

29.09.2005 er. 3,3, Hb 97,0, leuc 7,1, ns 3 segm 54, limf. 28, monocite 6. Din partea altor analize biochimice nu s-au observat devieri de la limitele normalului.

Pacientul a fost tratat prin lizarea cheagului pleural cu tripsină cristalică, introdusă intrapleural prin drenul toracic, la care s-a observat de asemenea o reacție febrilă 39,2 grade Celsius. În timp de 7 zile a fost posibilă liza cheagului pleural cu reexpansionarea completă a plămânului drept.

**Discuții.** Sunt prezentate 2 cazuri de pneumohemotorace spontan masiv (cu eliminarea a câte 2 litri sânge intrapleural). Primul pacient a fost operat în mod urgent, evoluția fiind necomplicată cu restabilirea completă a ventilației pulmonare peste un an după intervenție. În cazul al 2-lea, inițial s-a efectuat drenajul pleural, evoluția ulterioară fiind spre hemotoracele coagulat infectat, care a fost tratat prin liza cheagului cu tripsină introdusă intrapleural și antibioterapie adecvată. Conform consensului, și al doilea caz necesita intervenție chirurgicală, dar, tratamentul conservativ s-a dovedit eficient, cu reexpansionarea plămânului și lichidarea hemotoracelui fără sechele mari.

Hemotoracele spontan este provocat de patologii specifice, diverse de cele, care se complică cu PHTS-tumori toracice, patologii vasculare (aneurisme rupte, disecții vasculare, malformații arteriovenoase), coagulopatii, infecții, patologii ale peretelui thoracic (exostoze costale, lezuni hematopietice extramedulare). Trebuie de exclus și alte cauze non-spontane ale hemotoracelui-traumele și iatrogeniile. Hemopneumotoracele catamenial este considerat la femeile în vârstă reproductivă, cu semne de pneumotorace, care apar cu 72 de ore până sau după începutul menstruației. Diferențierea acestor cauze ale hemotoracelui este foarte importantă din punct de vedere al tacticii de tratament. PHTS este asociat cu PS, hemoragia fiind dintr-un vas non-contractil din aderență vascularizată

dintre pleura parietală și cea viscerală, ruptura unei bule vascularizate, sau dintr-un vas aberant, cu pereții subțiri, în care lipsesc fibre musculare, deci care nu se contractă. Studiile morfologice au demonstrat, că aceste vase aberante sunt sclerozate, cu pereții degenerați, cu fibroză a mediei și a intimei, care nu au capacitatea contractilă [6]. Intraoperator, aderențele hemoragice sunt localizate în regiunea apex-ului pulmonar, a vaselor subclaviculare, a aortei, mai rar aderențe de vena cavă și între pericard și plămân. Hemostaza normală este împiedicată de mișcarea plămânului, presiunea negativă intrapleurală, absența fenomenului de tamponadă a vaselor hemoragice de către plămânul colabat. Hwong et al. a depistat intraoperator sursa hemoragiei în 72% din cazuri de PHTS, în  $\frac{3}{4}$  din cazuri acestea fiind aderențe vasculare rupte în regiunea pleurei apicale. În alte serii, sursa hemoragiei a fost depistată în timpul operației la 50%-100% pacienți, fiind în jumătate de cazuri hemoragii din vase pleurale aberante [5].

Bărbații sunt de 7-30 de ori mai predispuși la PHTS decât femeile, rata combinată a raportului B:F fiind de 15:1, fiind o reflecție simplă a frecvenței PS la genul masculin. Incidența anuală a PS este de 18-28 la 100000 bărbați și 1,2-6,0 la 100000 femei, raportul fiind de la 3:1 la 23:1. În afară de PS, PHTS este asociat și cu malformațiile congenitale adenomatoidchistice, sindromul Ehler-Danlos, sarcoidoza, lupusul eritematos systemic, metastaze chistice canceroase pulmonare. Foarte rar PHTS este observat în asociere cu hemofilia.

Majoritatea (80%-100%) dintre pacienții cu PHTS sunt la primul episod de PS, 10%-12% sunt cu PS recidivant, iar 10% în anamneză au avut PS contralateral. Din datele literaturii, la 13%-46% dintre pacienții cu PHTS se observă șoc hipovolemic, cu TA sistolică în jur de 90 mm Hg, 64%-100% dintre ei necesitând hemotransfuzii. Dispneea severă și nivelul jos al Hgb sunt semne ale PHTS și nu ale PS. Radiografia toracelui este standartul diagnostic în aceste cazuri, 70% dintre pacienți prezentându-se cu hidropneumotorace, la 30% restante depistându-se opacifierea unghiului costofrenic. Trebuie de reținut, că la 10% dintre pacienții cu PHTS pe radiograma toracică inițială se depistază doar pneumotorace, hemotoracele apărând ulterior. Trebuie de ținut în minte posibilitatea prezenței PHTS la cei cu PS simplu. Apariția tardivă a sângelui intrapleural poate fi cauzată de inserția drenului cu lezarea plămânului, poziționarea incorectă a drenului toracic, efectuarea radiogramei toracice în decubit dorsal, scurgerea înceată a sângelui. Determinarea Hct și a Hgb în lichidul pleural poate diferenția sângele de lichidul hemoragic. În cazurile dubioase se propune TC cu introducerea intravenoasă a contrastului.

Mortalitatea în PHTS era mare până la introducerea toracotomiei deschise ca metodă de tratament în 1940, dar problema selecției pacienților pentru operație rămâne încă nerezolvată pe deplin.

Managementul inițial al PHTS constă în resuscitare cu lichide, drenaj pleural pentru lichidarea pneumotoracelui și evacuarea sângelui intrapleural. Aceasta este metoda de tratament la cei, care nu mai hemoragiază în următoarele 24 de ore și rămân stabili hemodinamic. Actualmente nu există marcheri pentru selectarea pacienților cu PHTS, care necesită intervenție precoce sau parametri prognostici pentru hemoragiile tardive la acești pacienți. Studiile retrospective sugerează, că instabilitatea hemodinamică și anemia la prezentare sunt indicatori ai unei hemoragii severe și indicații pentru intervenție urgentă.

Cu toate că evacuarea unei cantități mici de sânge la drenajul inițial pleural și stabilitatea hemodinamică sunt semne liniștitoare, clinicistul trebuie să țină minte despre poziționarea incorectă a tubului pleural, blocarea lui cu cheag, torsionarea lui cu funcționare neadecvată, ca rezultat fiind aprecierea incorectă a hemoragiei cu subaprecierea ei. În pleura acestor pacienți, la operație se depistează câteva sute de mL de cheaguri de sânge. Majoritatea pacienților cu PHTS sunt tineri, care tolerează bine hipovolemia, și colapsul circulator poate apare brusc, pe neașteptate.

Experiența unor centre chirurgicale toracice sugerează beneficiile tratamentului chirurgical (urgent sau planificat) la pacienții cu PHTS. Consensul este că intervenția urgentă este indicată în cazurile cu instabilitate hemodinamică și/sau în continuarea eliminării de sânge prin drenul pleural. Operațiile electivă sunt indicate în prelungirea pierderilor aeriene prin tub și nereexpansionarea plămânului sau în dezvoltarea complicațiilor.

Un neajuns al tratamentului conservativ este necesitatea decorticației pentru hemotoracele coagulat sau reacumularea de lichid în pleură cu restricția plămânului. Unele studii au demonstrat, că 14%-100% dintre pacienții cu PHTS pot necesita tratament chirurgical ulterior, ceea ce prelungeste durata tratamentului staționar și costul tratamentului. Tatebe et al. au stabilit, că 3 din 4 pacienți cu PHTS tratați conservativ (cu drenaj), ulterior au necesitat operații. Un studiu recent a 13 pacienți consecutivi cu PHTS, a stabilit, că 2(15%) dintre ei au fost operați în primele 4 ore din cauza instabilității hemodinamice și a volumului mare de sânge, drenat prin tubul pleural, 9(69%) au fost operați din cauza prelungirii hemoragiei prin dren peste 24 de ore, 1(8%) datorită persistenței eliminărilor de aer prin dren timp de peste 7

zile, 1(8%) din cauza coagulării intrapleurale a sângelui și nereexpansionarea plămânului. Într-un alt studiu a 16 pacienți cu PHTS, 19% au fost operați din cauza șocului hipovolemic, 43% din cauza persistenței hemoragiei peste 24 de ore, 19% din cauza coagulării intrapleurale, 19% din cauza persistenței eliminărilor aeriene prin tubul de dren. Introducerea intrapleurală a streptokinazei, tripsinei poate fi utilă în rezolvarea coagulării intrapleurale, astfel favorizând tratamentul conservativ.

În perioada preoperatorie, starea pacientului trebuie optimizată prin transfuzii de lichide și sânge la necesitate. Doar 10%-20% dintre pacienții cu PHTS au pierderi prin dren peste 1200 mL și necesită hemotransfuzii. Dereglările hemostazei și hemofilia trebuie diagnosticate și tratate preoperator, la necesitate pacienții trebuie consultați de un hematolog. Pacienții, care primesc anticoagulante, trebuie corijați cu plasmă proaspăt congelată. Prezența sistemelor de reinfuzie sanguină din cavitatea pleurală poate evita complicațiile legate de transfuziile alogene.

Actualmente, chirurgia toracică videoasistată este metoda de elecție în tratamentul multor afecțiuni pleuro-pulmonare, deoarece este mai rapidă, miniinvazivă, minitraumatică, produce durere minimă postoperatorie, minimalizează imunosupresia postoperatorie și durata tratamentului staționar. În cazul PHTS, tot mai multe studii evidențiază, că chirurgia videoasistată precoce reduce necesitatea intervențiilor tardive și a decorticației [2,4,5,8].

Contraindicații pentru VTS chirurgicală în PHTS:

- instabilitatea hemodinamică: la pacientul în șoc se recomandă toracotomia;
- prezența aderențelor pleurale masive;
- pacientul nu tolerează ventilația uni-pulmonară.

### Concluzii

1. PHTS este o situație cu pericol vital și trebuie luată în considerație la pacienții tineri, cu hipovolemie severă inexplicabilă.
2. Opiniile experților favorizează intervenția chirurgicală precoce pentru a reduce incidența complicațiilor.
3. În centrele cu experiență, chirurgia videoasistată în PHTS este superioară toracotomiei deschise.
4. Toracosopia videoasistată este procedura de elecție în managementul pacientului cu PHTS stabil hemodinamic; la cei instabili hemodinamic se recomandă combinarea minitoracotomiei cu toracosopia videosistată sau toracotomia deschisă.

**Bibliografie selectivă**

1. Hart SR, Willis C, Thorn A, et al: *Spontaneous hemopneumothorax: Are guidelines overdue?* Emerg Med J. 2002;19:273-27.
2. Hsu NY, Hsieh MJ, Liu HP, et al: *Video-assisted thoracoscopic surgery for spontaneous hemopneumothorax.* World J Surg. 1998; 22:23-27.
3. Hsu NY, Shih CS, Hsu CP, et al. *Spontaneous hemopneumothorax revisited: clinical approach and systemic review of the literature.* Ann Thorac Surg. 2005;80:1859-63.
4. Hsiao CW, Lee SC, Tzao C, et al. *Minithoracotomy with simultaneous video-assisted thoracoscopic surgery versus video-assisted thoracoscopic surgery for spontaneous hemopneumothorax.* Thorac Cardiovasc Surg. 2003;51:288-90.
5. Hwong MT, Ng CS, Lee TW, et al. *Video-assisted surgery in spontaneous hemopneumothorax.* Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26:893-96.
6. Muraguchi T, Tsukioka K, Hirata S, et al: *Spontaneous hemopneumothorax with aberrant vessels found to be the source of bleeding: Report of two cases.* Surgery Today. 1993;23:1119-1123.
7. Ohmori K, Ohta M, Narata M, et al: *Twenty-eight cases of spontaneous hemopneumothorax.* Nippon Kyoubu Geka Gakkai Zasshi (J Jpn Assoc Thorac Surg). 1988;36:1059-1064.
8. Wu YC, Lu MS, Yeh CH, et al. *Justifying video-assisted thoracic surgery for spontaneous hemopneumothorax.* Chest. 2002;122:1844-7.

**Rezumat**

Pneumohemotoracele spontan este o cauză importantă a hipovolemiei inexplicabile la pacienții tineri și poate fi pericol vital. Tactica de management la pacienții stabiliți hemodinamic după drenajul pleural și fără pierderi sanguine ulterioare este controversată. Sunt prezentate 2 cazuri clinice proprii, unde sunt aplicate metode diferite de tratament. Actualmente, micșorarea duratei tratamentului staționar, a complicațiilor postoperatorii, a costului tratamentului, favorizează videotoracoscopia chirurgicală vs toracotomie în managementul pacienților cu pneumohemotorace spontan.

**Summary****Spontaneous haemopneumothorax**

Spontaneous haemopneumothorax is an important cause of unexplained hypovolemia in young patients and may be life-threatening. The management of stabilized patients, in whom after pleural drainage there is no blood loss through drain, is controversial. The author, on the basis of two personal cases, treated by different means, and review of literature, discusses the management issues of patients with spontaneous haemopneumothorax. Nowadays, because of short hospital stay, lower complications and costs, VATS seems to be superior to open thoracotomy in treating these patients.

**ABCESE METASTATICE ALE CREIERULUI ÎN DISTRUCȚIILE PULMONARE ACUTE****I. Balica**

IMSP, Spitalul Clinic Republican, Chișinău

Abcesele sistemului nervos central, chiar și în era antibioticelor puternice, sunt o patologie cu pericol vital. Sunt focare infecțioase, care încep odată cu inocularea microorganismelor patogene în substanța creierului [1-3,6]. Incidența abceselor în creier este de ordinul de 1 la 100000 populație, etiologia fiind posttraumatică sau postchirurgicală în 10%-20% cazuri, prin extindere directă din focarele inflamatorii vecine în 20%-40% din cazuri și secundare unui focar septic îndepărtat în 20%-30% cazuri [1-4]. Encefalopatia septică, pentru prima dată descrisă de Bright în 1827, se manifestă prin tabloul meningoencefalitei sau al abceselor metastatice ale creierului. Frecvența acestei complicații în sepsis este de 21%. Encefalopatia septică este produsul a câtorva mecanisme patogenetice: formarea de microabcese multiple secundare embolismului septic; acțiunea toxică a citochinelor; sindromul de coagulare intravasculară diseminată; dereglarea metabolismului aminoacizilor, în special a serotoninei. Succesele imagisticii și eficiența antibioticelor au redus mortalitatea până la 24% [5,6].

**Obiective.** Evaluarea clinicii și tratamentului abceselor creierului secundare abceselor gangrenoase pulmonare prin analiza datelor bibliografice și a unui caz clinic investigat și tratat personal.

**Materiale și metode.** Este prezentat cazul clinic al unui pacient cu abcese gangrenoase ale plămânului stâng, complicat cu hemoragie pulmonară. După stoparea hemoragiei și asanarea abceselor pulmonare, evolutiv s-a dezvoltat tabloul unei patologii intracraniene de focar.

**Rezultate.** Caz clinic.

Pacientul Ch. C., bărbat, 42 de ani, f/o 7952, internat în secția toracală SCR de urgență pe 24/05/1999 și transferat în secția neurochirurgie pe 4/06/1999. *Diagnostic clinic:* Abcese multiple plămân stâng, hemoragie pulmonară gradul 2. La internare: Temperatura 38.7°C; FCC 106/min; FR-24/min; leucocite 3,2; TA-100/60 mm Hg; SIRS-4; ILI-2; SAPS II -36; APACHE II-24. BFS 25/05/1999- endobronșită deformantă atrofică dreapta, hemoragie pulmonară stopată stg. An. gen. sânge: er.-3,2; Hb-95,0; IC-0,89; leucopenie-3,2; ns-9; segm-56; e-1; li-25; mono15. Tratamentul antibacterian și hemostatic, asanarea endoscopică au stopat hemoragia pulmonară. Pe 1/06/99

starea pacientului s-a agravat – agitație psihomotorie pronunțată, dezorientare, somn, privire fixată spre stînga, afazie, hemipareză dreaptă. Se suspectă abces cerebral, care este confirmat pe imaginea prin RMN a creierului: abces cerebral sediul occipital pe stînga (fig. 1). Pentru tratament chirurgical pacientul este transferat în secția neurochirurgie.

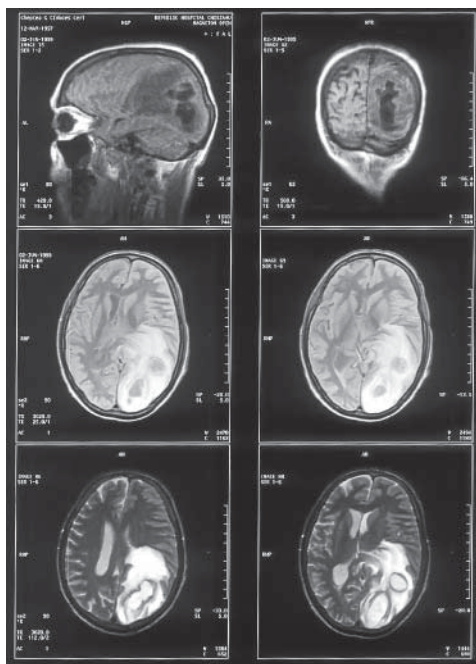


Fig. 1 Tomografia computerizată a creierului pacientului Ch. C.

**Discuții.** Datele bibliografice despre epidemiologia absceselor cerebrale bacteriene sunt diverse. Astfel, este stabilit faptul, că în SUA anual se înregistrează 1500 – 200 de pacienți cu această patologie. În literatura de limbă rusă, Лукомский Г. И. descrie asemenea cazuri la 2 dintre 248 pacienți cu empiem pleural, iar Колесников И. С. a stabilit complicația abscesului metastatic în creier la 6 dintre 271 bolnavi cu abcese pulmonare. Conform datelor din secția chirurgie toracică a SCR Chișinău, dintre 60 de pacienți cu sepsis pulmonar la 3 s-au depistat abcese metastatice în creier.

Printre entitățile nozologice, care se pot complica cu abcese metastatice în creier se numără: abcesele hepatice cu metastaze în creier, fibroza pulmonară chistică, trombozele septice venoase (jugulare, cervicale în special), sindromul hemolitic/uremic, salmonelozele cu *S. enteritidis* și *S. thyphimurinum*, fistulele arterio-venoase pulmonare, teleangioectaziile hemoragice Rendu-Osler, procesele purulente ORL (otite, sinusite), afecțiuni cardiace cianotice, tromboflebitele supurative la cateterizări periferice, micozele sistemice și profunde (mucoromicoze, coccidioomicozele, nocardioza, aspergiloza), tuberculoza pulmonară cu

abcese intracraniene cu micobacterii, aneurismul micotic al aortei cu abcese cerebrale multiple, abcesele pulmonare acute și cronice, bronșiectaziile, leucemiile, limfoamele, cancerul, transplantele de rinichi și de măduvă osoasă, endocardita bacteriană. În abcesele din creier se izolează următoarele microorganisme:

1. În abcesele cerebrale, apărute prin propagare per continuitatem predomină flora anaerobă- *Bacteroides, spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridia.*

2. La cei cu endocardite bacteriene și cardiopatii cianotice predomină *Str. viridans, Str. microaerophilicus, Str. anaerobius.*

3. La pacienții imunosuprimați predomină *Enterobacteriaceae, Pseud. aeruginosa, fungi, Mycobacteria.*

Din abcesele creierului, actualmente se izolează *Streptococcus spp., Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus anaerobius, Prevotella spp.,* din sângele pacienților se identifică *Streptococcus spp.* și bacilli anaerobi gram-negativi, cu sensibilitate la imipenem-cilastatin, meropenem.

Diagnosticul pozitiv al absceselor bacteriene ale creierului este bazat pe următoarele metode de investigație: TC și RMN, combinarea RMN cu spectroscopia, investigația cu leucocite marcate cu Tehnețiu 99 sau Indiu 111, imunoscintigrafia creierului după injectarea intravenoasă a globulinei antigranulocitare marcate cu Tehnețiu 99, biopsia stereotactică a masei cerebrale suspecte cu examen bacteriologic.

Metodele de tratament aplicate sunt axate pe următoarele:

1. Antibioterapie.

- monoterapie cu cefalosporine de generația 3-4, imipenem, meropenem;

- antibioterapie combinată conform antibiogrammei din abcesele creierului sau abcesele extracraniene, intravenoasă, cu durata de 6-8 săptămâni, doze maxime permise de farmacopee (penicilină+clindamicină+metronidazol).

Abcesele mici, cu diametrul sub 2 cm și abcesele în faza de cerebrită sunt eficient tratate cu antibiotice, care este aplicată la pacienții cu contraindicații pentru operații sau la cei cu localizarea abscesului, inaccesibilă intervenției chirurgicale. Dacă este posibil, drenarea sau excizia abscesului oferă șanse mari de vindecare.

2. Microchirurgia stereotactică, ghidată prin TC sau RMN.

3. Aspirația stereotactică a conținutului abscesului cu antibioterapie intracavitară.

4. Craniotomie cu excizia abscesului sau lobectomie.

Procedeele ghidate cu TC (biopsia stereotactică sau aspirația conținutului abcesului) sunt proceduri minim invazive, efectuate cu anestezie locală, la pacienții gravi, cu leziuni localizate adânc (zona sensorie a creierului, ganglionii bazali).

Pronosticul este în dependență de vârsta pacientului, gradul comei cerebrale, prezența abceselor multiple, persistența bacteriemiei, culturi polimicrobiene, embolismul septic din focar neasanat, gradul APACHE II.

La pacienții cu transplant de organe, inclusiv renal, datorită imunosupresiei posttransplant, se observă particularități atât etiologice, cât și de tratament. Arunkumar M. și colegii, 2000 (2) în 11 ani de transplant renal, au observat 5 abcese creier, dintre care 3 au fost provocate de fungi, unul a fost tuberculos și un abces a fost provocat de SARM (stafilococ auriu rezistent la meticilină). Este stabilit, că 30% dintre recipientii de rinichi dezvoltă complicații din partea SNC, în special abcese creier cu implicarea *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacteria*. La pacienții cu transplant renal infecțiile sistemului nervos central sunt o parte componentă importantă a morbidității și mortalității posttransplant, în unele serii alcătuind cauza principală (84%) a deceselor după transplant. Dată fiind imunosupresia, 90% dintre infecțiile non-virale ale SNC după transplant renal sunt provocate de *Listeria*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*. Abcesele cerebrale la acești pacienți sunt provocate mai frecvent de *Aspergillus*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Nocardia*.

Semnele clinice ale complicației sunt cefaleea, convulsiile, febra, dereglarea conștiinței, simptome de focar. Pacienții cu abcese cu *Aspergillus* pot avea clinica ictusului cerebral, dată fiind invazia peretelui vascular arterial/venos de către microorganism cu apariția trombozelor și sau a hemoragiilor intracerebrale. *Aspergillus*, *Nocardia*, *Toxoplasma* sunt responsabile de complicațiile cerebrale din lunile 1-5 după transplant, pe când *Cryptococcus* produce abcesele după 4 luni posttransplant.

Localizarea abceselor este mai frecvent în cortex, dar poate fi afectat și cerebelul, regiunile adânci ale creierului, măduva spinării. În jumătate de cazuri se observă meningită bazilară difuză sau în focar. În centrul necrotic al abcesului se conțin fungi, localizarea mai frecventă fiind regiunile parietale sau frontale. Se observă edem sever al creierului.

Tratamentul este etiologic, bazat pe rezultatele însămânțărilor puroiului din abcese căpătat prin excizia lui sau prin aspirația stereotactică a conținutului abcesului. Pacienții cu abcese cerebrale au contraindicații pentru anestezie generală, datorită afecțiunii multi-

sistemice preexistente (afectul renal, uremia, CID). Chirurgia stereotactică, cu morbiditate și mortalitate joasă, este o procedură indicată în managementul pacienților cu abcese ale creierului, fiind folosită pentru biopsia sau aspirația leziunilor cu localizare adâncă. Succesul procedurii în stabilirea etiologiei abceselor creierului este de 90%-96%, morbiditatea 1%-5,9%, iar cifrele mortalității fiind 0,6%-2,6%, cifre acceptabile în managementul acestor pacienți. Autorii concluzionează:

- La pacienții cu transplant renal, la care s-a dezvoltat abces al creierului, aspirația stereotactică ghidată de TC este procedura diagnostică și curativă de elecție.

- În pofida prognosticului rezervat, o parte din acești pacienți, diagnosticați și tratați precoce cu antibiotice și chirurgical, beneficiază de rezultate satisfăcătoare.

Simpson A. et al. 1996 [7] au stabilit, că o parte dintre abcesele creierului sunt polimicrobiene, microorganismele depistate de către autori în abcesele creierului fiind: *Streptococcus spp.*, în special *Str. milleri* (0-80%), anaerobi (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Porphyromonas spp.*) 20%-50%, *Peptostreptococcus spp.* 10%-47%, *Staphylococcus aureus* 10%-30%, *Enterobacteriaceae*, în special *E. coli* 10%-33%, *Fusobacterium spp.* 0%-10%. În mai puțin de 1% de cazuri sunt depistate *Haemophilus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Toxoplasma gondii*, helminți (*Strongyloides stercoralis*). Tratamentul antibacterian empiric în abcesele creierului: benzilpenicilină+cloramfenicol+metronidazol, cloramfenicol+metronidazol, cefotaxim+metronidazol, ampicilină+gentamicină+metronidazol.

### Concluzii

- abcesele creierului sunt frecvent de natură polimicrobiană, ca părți componente fiind depistați stafilococi, streptococi, bacterii gram-negative, anaerobi clostridieni și neclostridieni, fungi etc.;

- foarte importantă este stabilirea microflorei din abces și sensibilitatea ei la antibiotice;

- incubarea materialului prelevat trebuie să fie prelungită, cu efectuarea analizei în condiții aerobe/anaerobe, pe diverse medii de cultură, pentru depistarea tuturor microorganismelor implicate;

- abcesele creierului se pot dezvolta după infecții pulmonare, în special cele gangrenoase, după infecții minore dentare sau a urechii, dar și în cadrul imunosupresiei din transplantul de organe;

- tratamentul optim necesită drenaj chirurgical (unde este posibil), aspirație stereotactică la pacienții gravi, antibioterapie după sensibilitatea din focarul primar, urmărire atentă postoperatorie.

**Bibliografie selectivă**

1. Alderson D, Strong AJ, Ingham HR, Selkon JB. *Fifteen-year review of the mortality of brain abscess*. Neurosurgery 1981;8:1-6.
2. Arunkumar M. J, Rajshekhar V., Chandy M. et al. *Management and outcome of brain abscess in renal transplant recipients*. Postgrad Med J. 2000;76:207-211.
3. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. *Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:1-11.
4. Lu CH, Chang WN, Lui CC. *Strategies for the management of bacterial brain abscess*. J Clin Neurosci 2006;13:979-85.
5. Mathisen GE, Johnson JP. *Brain abscess*. Clin Infect Dis 1997;25:763-81.
6. Sakamoto H., Karakida K., Otsuru M. et al. *A case of brain abscess extended from deep fascial space infection* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108:e21-e25
7. Simpson A., Das S., Mitchelmore I. *Polymicrobial brain abscess involving Haemophilus paraphrophilus and Actinomyces odontolyticus*. Postgrad Med J. 1996; 72: 297-306.
8. Yang SY. *Brain abscess: a review of 400 cases*. J Neurosurg. 1981;55:794-9.

**Rezumat**

Abcesele creierului, secundare distrucțiilor pulmonare acute, agravează starea pacientului, fiind un pericol vital. Este prezentat un caz clinic de apariție a unui abces în lobul occipital stânga la un pacient cu abcese pulmonare gangrenoase stânga cu hemoragie pulmonară. Diagnosticul a fost stabilit clinic, prin apariția semnelor de focar și pierderea conștiinței, și confirmat prin RMN. Sunt discutate etiologia, diagnosticul, managementul abceselor metastatice ale creierului.

**Summary****Brain metastatic abscesses in acute lung destructions**

Brain abscesses, secondary to acute lung destructions, is a life-threatening condition, and an important cause of mortality. The author presents a case of gangrenous left lung abscess, complicated with pulmonary hemorrhage, in whom, after the hemorrhage was stopped, a brain abscess in left occipital lobe developed. After the pulmonary status improved, the patient was transferred to neurosurgery unit for surgical drainage. The issues of etiology, diagnosis and management of metastatic brain abscesses are discussed.

## LISINOPRIL – MEDICAMENT EFICIENT ÎN TRATAMENTUL DEREGLĂRILOR HEMODYNAMICE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

*Chikh Ahmad Mahmoud, I. Butorov,  
S. Butorov, Gh. Necula*

Catedra boli ocupaționale,  
USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este una dintre cele mai răspândite patologii și una dintre cauzele de bază ale mortalității globale [1,3,11]. După cum se știe, BPCO este o patologie inflamatorie cronică care se dezvoltă sub influența diferitor factori de risc, cel mai important dintre care este fumatul tutunului, și care se caracterizează prin afectarea preponderent a segmentelor distale ale arborelui respirator și a parenchimului pulmonar cu dezvoltarea ulterioară a emfizemului pulmonar [6, 7].

Asocierea patologiilor cardiovasculare la BPCO agravează prognosticul pacienților. Bolnavii cu forme severe de BPCO intră în grupul persoanelor cu risc sporit de moarte subită. Una dintre cauzele instalării morții subite sunt dereglările de ritm cardiac [2, 8, 12]. La bolnavii cu BPCO se întâlnesc destul de des dereglări de ritm cardiac de tip ventricular și supraventricular. Însă, trebuie menționat că în literatura de specialitate datele despre aceste simptome variază. Variabilitatea datelor despre aritmiile la bolnavii cu BPCO este explicată prin diversitatea persoanelor care participă în studii, stadiile bolii și gradul de exprimare a simptomelor BPCO, precum și din cauza diferitor metode de cercetare a sistemului cardiovascular. Este cert că un rol deosebit în dezvoltarea acestora îl are patologia cardiacă asociată.

Un alt factor important în dezvoltarea aritmiilor la pacienții cu BPCO reprezintă administrarea anumitor preparate medicamentoase: teofilina, digoxina, agonistii receptorilor β-adrenergici [4, 9, 10]. Trebuie menționat că apariția patologiilor cardiace concomitent BPCO este condiționată de unele verigi patogenice comune între aceste nosologii: formarea hipertensiunii pulmonare secundare conduce la majorarea sarcinii asupra camerelor drepte ale inimii și atriul stâng, compromițând astfel starea rezervei coronariene, fapt care conduce la agravarea ischemiei miocardului ambelor ventricule și favorizează dezvoltarea și evoluția afecțiunilor cardiace.

Luând în considerație rolul dereglărilor de ritm



cardiac în evoluția și progresarea patologiei cardiace la pacienții cu BPCO este rezonabil de a studia eficiența preparatelor antiaritmice în tratamentul complex al pacienților cu BPCO.

**Scopul.** Studiarea efectului inhibitorului ECA lisinopril asupra indicilor hemodinamici și dereglărilor de ritm cardiac la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 48 de bolnavi cu BPCO stadiul II în vârstă de la 52 până la 61 ani (vârsta medie fiind  $56,7 \pm 3,24$ ), internați în secția de boli interne a Spitalului Clinic al MS. Durata patologiei a fost între 5 și 40 de ani, durata medie fiind  $10,8 \pm 5,0$  ani. Diagnosticul de BPCO s-a stabilit conform criteriilor Consensului internațional GOLD (2005) care se bazează pe rezultatele testelor clinice, electrocardiografice, radiologice, bronhoscopice, funcționale și de laborator. Studiul ECG s-a efectuat în 12 derivate conform metodei standard, cu aprecierea ulterioară a indicilor standard. Monitorizarea ECG-Holter s-a utilizat pentru înregistrarea frecvenței dereglărilor de ritm cardiac. Tuturor bolnavilor li s-a efectuat ecocardiografia cu Doppler, conform recomandărilor ASE (Asociația Ecocardiografiștilor Americani), pentru aprecierea stării hemodinamicii intracardiace: s-au apreciat presiunea sistolică (PSAP) și medie (PMAP) în artera pulmonară, volumele telediastolic (VTD) și telesistolic (VTS) ale ventriculelor, minut-volumul (MV), indicele cardiac (IC).

Pe parcursul studiului la toți bolnavii s-a indicat tratament de bază conform recomandărilor GOLD (2005), care a inclus M-colinoliticele ipratropium bromid în doză de 20 mcg 4 ori pe zi; la necesitate s-au administrat  $\beta_2$ -agoniști cu acțiune scurtă.

Bolnavii au fost randomizați în 2 loturi: de bază ( $n = 25$ ) – care au administrat tratament standard și inhibitorul ECA lisinopril, doza inițială a căruia a depins de nivelul TA și a fost de la 2,5 până la 5 mg/zi, cu majorarea ulterioară a ei până la doza de 10 mg/zi. Doza nictemerală medie de lisinopril a fost de  $9,5 \pm 2,5$  mg/zi. Lotul martor a inclus 23 de pacienți care au administrat doar tratament standard. Studiul a durat 4 săptămâni.

Rezultatele au fost prelucrate statistic cu ajutorul pachetului de programe statistice Microsoft Excel 2007. Indicii cantitativi sunt prezentați ca media aritmetică  $\pm$  deviația standard de la medie ( $M \pm m$ ). Intervalul de veridicitate statistică a fost  $>95\%$ . Diferențele între indicii s-au considerat veridice când  $p < 0,05$ .

**Rezultate.** La 45,8% dintre bolnavii studiați s-au înregistrat palpitații și dereglări de ritm cardiac care

au avut corelație relativă cu acuzele legate de sistemul respirator. În 33,3% din cazuri s-au depistat dureri intermitente în regiunea inimii: în 12,5% durerile aveau caracter înțepător, în 20,8% - caracter anginos. La 75,0% din bolnavii studiați s-a depistat dispnee de diferit tip: expiratorie (20,8%), inspiratorie (12,5%) și mixtă (41,7%). Efectuarea ECG-Holter a depistat durata episoadelor ischemice de  $8,8 \pm 0,5$  min în lotul de bază și  $9,3 \pm 0,6$  min în lotul martor; amplituda medie de deviere a segmentului ST la bolnavii din lotul de bază a fost de  $1,5 \pm 0,2$  mm, în lotul martor –  $1,7 \pm 0,6$  mm. Nu s-a depistat o corelație statistic veridică între durata episoadelor ischemice și amplituda devierii segmentului ST ( $p > 0,05$ ).

La bolnavii cu BPCO care au administrat lisinopril în componența tratamentului s-a înregistrat micșorarea cu 85,7% a numărului de accese anginoase pe săptămână, diminuarea consumului de pastile cu nitroglicerina până la 0-1 past./zi, dispneei și palpitațiilor și senzațiilor de aritmii cardiace. Dinamica respectivă a simptomelor s-a înregistrat după 8-10 zile de tratament și s-a păstrat până la finele tratamentului. Administrarea lisinoprilului a determinat diminuarea duratei episoadelor ischemice ale miocardului de la  $8,8 \pm 0,5$  până la  $2,4 \pm 0,2$  min ( $p < 0,001$ ), a amplitudei devierii segmentului ST de la  $1,5 \pm 0,2$  mm până la  $0,2 \pm 0,1$  mm ( $p < 0,01$ ).

Pe fundalul tratamentului cu lisinopril și terapie standard, la efectuarea ECG-Holter, s-a înregistrat diminuarea veridică a frecvenței extrasistolilor ventriculare (ESV) într-o zi ( $p < 0,001$ ), dispariția episoadelor tahicardiei sinusale (TS) (tab. 1). Tahicardia sinusală s-a depistat în 75,0% din cazurile din lotul de bază și în 78,3% din cazurile din lotul martor. Numărul de extrasistole supraventriculare (ESSV) a diminuat cu 90,8% sub influența tratamentului cu lisinopril și tratament standard, și doar cu 55,2% sub influența tratamentului standard. Numărul de ESV a diminuat de la  $37,2 \pm 2,5$  până la  $7,9 \pm 1,6$  (cu 78,8%;  $p < 0,001$ ) pe fundalul tratamentului cu lisinopril, pe fundalul tratamentului standard – de la  $32,6 \pm 1,5$  până la  $15,1 \pm 0,9$  (cu 53,7%;  $p < 0,001$ ). Episoadele de TS au dispărut sub influența tratamentului aplicat la 90,0% din pacienții din lotul de bază și la 86,9% din pacienții din lotul martor.

La inițierea studiului indicii TA sistolice (TAS) și diastolice (TAd) nu se deosebeau veridic în loturile de studiu. Rezultatele studiului arată că în ambele loturi s-a obținut normalizarea tensiunii arteriale, însă nu au existat diferențe statistic veridice între indicii inițiali și cei de la finalul studiului. Probabil, acest lucru s-a datorat faptului că indicii TA au fost cu puțin mai ridicați decât valorile normei (tab. 2).

Tabelul 1

**Efectul tratamentului aplicat asupra dereglărilor de ritm cardiac**

Tipul aritmiei	Lotul de bază (n = 25)		Lotul martor (n = 23)	
	Inițial	După 4 săptămâni	Inițial	După 4 săptămâni
TS	115,7 ± 8,2	79,8 ± 4,5*	121,4 ± 9,5	82,7 ± 8,1
ESSV	1702,3 ± 47,2	122,5 ± 11,1*	1624,7 ± 38,8	814,2 ± 14,1*
ESV	37,2 ± 2,5	7,9 ± 1,6*	32,6 ± 1,5	15,1 ± 0,9*

Notă: \* - p<0,001 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 2

**Efectul tratamentului aplicat asupra indicilor tensiunii arteriale**

	Lotul de bază (n = 25)		Lotul martor (n = 23)	
	Inițial	După 4 săptămâni	Inițial	După 4 săptămâni
TAs, mm Hg	144,2 ± 5,1	127,1 ± 4,6*	141,8 ± 6,9	126,8 ± 5,8
TAd, mm Hg	92,2 ± 3,5	79,5 ± 3,2*	87,8 ± 4,4	79,9 ± 4,2

Notă: \* - p<0,05 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.

Inițial, la bolnavii incluși în studiu s-a depistat majorarea statistic veridică a grosimii peretelui anterior (GPA) al VD și cavităților camerelor drepte ale inimii. Majorarea dimensiunilor VD nu a fost urmată de îmbunătățirea funcției sistolice a acestuia, însă, s-a înregistrat disfuncția sistolică de tip relaxare întârziată. Astfel, GPA VD a fost mai mare cu 28,4% în comparație cu același indice la persoanele condiționat sănătoase (p<0,01) și a constituit în medie 5,3 ± 0,3 mm, indicele GPA VD (IGPA VD) rămânând relativ neschimbat, ceea ce vorbește despre hipertrofia de tip excentric a VD. Dimensiunile telediastolică (DTD), telesistolică (DTS) ale VD și DTD a atriului drept (AD) au fost majorate în comparație cu datele persoanelor condiționat sănătoase și au constituit 25,3 ± 0,6 mm, 18,6 ± 0,4 mm și 35,9 ± 0,8 m (p<0,001), respectiv.

Raportul E/A a fost veridic mai mic decât la persoanele condiționat sănătoase și a constituit 1,09 ± 0,02 versus 1,47 ± 0,04 (p<0,001), respectiv. La bolnavii studiați s-a depistat prelungirea IVRT VD până la 117,0 ± 2,7 ms (p<0,05).

În tab. 3 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ai VD sub influența tratamentului aplicat la bolnavii cu BPCO și dereglări de ritm cardiac.

Datele prezentate în tab. 3 arată că includerea lisinoprilului în tratamentul complex al bolnavilor cu BPCO ameliorează funcția diastolică a VD: diminuarea IRVT VD de la 126,7 ± 2,7 până la 112,5 ± 2,2 ms (p<0,01), E/A de la 1,14 ± 0,01 până la 1,05 ± 0,01 (p<0,01); PMAP s-a micșorat de la 37,4 ± 3,4 până la 24,1 ± 3,1 mm Hg (p<0,001). De asemenea, s-a observat o tendință de micșorare a DTD, DTS și GPA ale VD, precum și a DTD AD de la 36,2 ± 0,6 până la 33,9 ± 0,3 mm (p<0,001).

În lotul martor nu au fost înregistrate modificări relevante în dinamica indicilor hemodinamicii.

Indicii care caracterizează modificările structurale și funcționale ale VS, de asemenea, au avut dinamică pozitivă. S-a înregistrat creșterea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) în comparație cu persoanele condiționat sănătoase, însă fără a depăși valorile superioare ale normei. La bolnavii studiați s-a înregistrat majorarea grosimii miocardului (GM) VS până la

Tabelul 3

**Efectul tratamentului aplicat asupra indicilor ecocardiografici ai VD**

Indicii	Lotul de bază (n = 25)		Lotul martor (n = 23)	
	Inițial	După 4 săptămâni	Inițial	După 4 săptămâni
DTD AD, mm	36,2 ± 0,6	33,9 ± 0,3***	35,8 ± 0,7	34,7 ± 0,6
DTD VD, mm	27,8 ± 1,3	24,5 ± 1,1**	27,7 ± 1,9	26,8 ± 1,6
DTS AD, mm	18,7 ± 0,3	17,4 ± 0,2	19,1 ± 0,5	18,8 ± 0,5
GPA VD, mm	5,2 ± 0,3	5,0 ± 0,1	5,4 ± 0,4	5,4 ± 0,3
E/A	1,14 ± 0,01	1,05 ± 0,01**	1,12 ± 0,02	1,08 ± 0,02
IRVT VD, ms	126,7 ± 2,7	112,5 ± 2,2**	127,1 ± 2,8	125,1 ± 2,5
GP VD, mm	4,75 ± 0,82	4,67 ± 0,62	4,78 ± 0,75	4,72 ± 0,76
PSAP, mm Hg	57,1 ± 6,2	34,3 ± 3,5***	58,1 ± 6,1	45,2 ± 5,3*
PMAP, mm Hg	37,4 ± 3,4	24,1 ± 3,1***	37,8 ± 3,5	31,2 ± 3,3

Notă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.

10,5 ± 0,3 mm versus 8,7 ± 0,2 mm la persoanele sănătoase (p<0,001). Tendința de majorare a cavităților VS nu a avut efect asupra funcției sistolice a VS.

S-a depistat majorarea indicilor care caracterizează remodelarea VS: indicele de contractilitate (IC) – până la 0,66 ± 0,01 (cu 13,4 %; p<0,001), stresul miocardic (SM) sistolic – până la 164,1 ± 2,6 din/cm<sup>2</sup> (cu 36,2 %; p<0,001) versus aceiași indici la persoanele relativ sănătoase (0,55 ± 0,02 și 119,4 ± 3,4 din/cm<sup>2</sup>, respectiv). La examinarea funcției diastolice s-a depistat dereglarea acesteia de tip relaxare întârziată: micșorarea E cu 8,5% (p<0,05) și creșterea A cu 16,1% (p<0,01), cu micșorarea ulterioară a raportului E/A până la 1,19 ± 0,01 (p<0,001) versus același indice la persoanele din lotul martor (1,48 ± 0,03) și majorarea IVRT (p<0,001).

În tabelul 4 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici al VS sub influența tratamentului aplicat.

Pe fundalul tratamentului de cură cu lisinopril s-a determinat ameliorarea funcției diastolice a VS: micșorarea VTD de la 131,1 ± 4,1 până la 117,1 ± 3,8 ml (cu 10,7%; p<0,01) și a VTS – de la 52,7 ± 4,2 până la 47,5 ± 4,1 ml (cu 9,9%; p>0,1). Dimensiunea AS s-a micșorat până la de la 35,1 ± 1,2 până la 30,5 ± 1,1 mm (p<0,05). Tratamentul cu lisinopril a determinat majorarea mai evidentă a FE VS de la 51,3 ± 2,7 până la 59,7 ± 2,5% (cu 8,4%; p<0,05).

Pe fundalul doar a tratamentului de bază s-a înregistrat o dinamică diferită a indicilor morfo-funcționali ai VS: micșorarea MM de la 165,8 ± 5,6 până la 162,3 ± 4,8 g, iar IMM – de la 97,8 ± 3,8 până la 99,2 ± 2,5 g/m<sup>2</sup>. Mai mult ca atât, s-a înregistrat o micșorare nesemnificativă a funcției sistolice a VS care s-a caracterizat prin micșorarea VTD, VTS, IVTD, IVTS, DTD, DTS și o creștere nesemnificativă a FE.

Până la debutul tratamentului, la pacienții incluși în studiu s-a înregistrat diminuarea volumelor pulmo-

Tabelul 4

**Efectul tratamentului aplicat asupra indicilor ecocardiografici ai camerelor stângi ale inimii**

Indicii	Lotul de bază (n = 25)		Lotul martor (n = 23)	
	Inițial	După 4 săptămâni	Inițial	După 4 săptămâni
AS, mm	35,1 ± 1,2	30,5 ± 1,1**	34,9 ± 1,3	32,8 ± 1,2
DTD VS, mm	54,2 ± 4,5	50,4 ± 3,8	53,9 ± 4,3	52,1 ± 4,2
DTS VS, mm	48,8 ± 1,3	46,4 ± 1,1	48,3 ± 1,5	47,2 ± 1,4
VTD VS, ml	131,1 ± 4,1	117,1 ± 3,8**	129,2 ± 4,5	123,7 ± 4,2
VTS VS, ml	52,7 ± 4,2	47,5 ± 4,1	53,1 ± 3,9	51,5 ± 4,2
GPP VS, mm	11,24 ± 0,65	10,26 ± 0,34	11,07 ± 0,72	10,81 ± 0,64
MM VS, g	169,5 ± 5,3	154,1 ± 4,2	165,8 ± 5,6	162,3 ± 4,8
IMM VS, g/m <sup>2</sup>	98,7 ± 3,9	95,4 ± 3,2	97,8 ± 3,8	99,2 ± 2,5
FE VS, %	51,3 ± 2,7	59,7 ± 2,5**	51,6 ± 3,2	53,8 ± 4,5
GM VS, mm	10,7 ± 0,3	9,7 ± 0,2	10,5 ± 0,4	10,1 ± 0,3
IVTS, ml/m <sup>2</sup>	42,1 ± 1,0	42,9 ± 1,2	42,2 ± 1,2	42,4 ± 1,3

Notă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.

Tabelul 5

**Efectul tratamentului aplicat asupra indicilor funcției respirației externe, permeabilității bronșice, componentei gazoase a sângelui și SaO<sub>2</sub>**

Indicii	Lotul de bază (n = 25)		Dinamica, %	Lotul martor (n = 23)		Dinamica, %
	Inițial	După 4 săptămâni		Inițial	După 4 săptămâni	
CVP, l	1,804±0,082	2,151±0,067*	+19,2	1,823±0,97	2,122±0,101	+16,4
CVPF, l	1,032±0,121	1,461±0,068**	+41,6	1,027±0,118	1,352±0,085**	+31,6
VEMS, l	0,962±0,104	1,243±0,112***	+29,2	0,984±0,093	1,208±0,124*	+22,8
VEMS/ CVP	52,68±3,65	59,91±3,02*	+13,7	53,04±3,78	59,32±3,61	+11,8
VPM, l/min	40,4±3,7	49,3±2,1*	+22,0	40,2±3,8	47,7±2,5	+18,7
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	51,8±1,45	47,74±0,94*	-7,8	52,2±1,52	48,28±1,15	-7,5
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	28,7±2,12	36,02±2,04**	+25,5	28,4±2,17	33,81±2,32*	+19,0
SaO <sub>2</sub> , %	43,59±4,5	57,68±4,1*	+32,3	43,42±4,7	54,67±4,5**	+25,9

Notă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 – diferențele între indicii inițiali și cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.

nare (conform datelor spirometriei), a permeabilității bronșice (conform datelor peak-flow-metriei), PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> și majorarea PaCO<sub>2</sub> în sângele venos.

În tab. 5 sunt indicate datele dinamicii indicilor funcției respirației externe, permeabilității bronșice, componentei gazoase a sângelui și SaO<sub>2</sub> sub influența tratamentului administrat.

Astfel, adăugarea preparatului inhibitor al ECA lisinopril la tratamentul standard a favorizat stabilirea unui efect clinic pozitiv mai evident asupra hemodinamicii intracardiace care s-a manifestat prin ameliorarea funcției diastolice a VS și VD, regresul mai evident al hipertrofiei camerelor stânga și drepte ale inimii și micșorarea hipertensiunii pulmonare. Ameliorarea funcției diastolice, micșorarea hipertrofiei ale VS și VD determină diminuarea progresării insuficienței cardiace, îmbunătățirea prognosticului patologiilor cardio-vasculare la bolnavii cu BPCO și, drept urmare, diminuează riscul dezvoltării morții subite la pacienții dați.

Rezultatele obținute în studiu argumentează necesitatea utilizării lisinoprilului adițional la tratamentul standard al BPCO pentru corecția modificărilor structurale și funcționale ale cordului la pacienții BPCO cu administrarea individualizată a preparatului.

### Concluzii

1. Includerea lisinoprilului în schema standard de tratament a pacienților cu BPCO determină dinamica pozitivă a funcției sistolice și diastolice a ventriculelor inimii fără efecte negative asupra funcției pulmonare.

2. Pentru corecția farmacologică a hipertensiunii pulmonare și dereglărilor hemodinamice la bolnavii cu BPCO este recomandabilă includerea inhibitorului ECA lisinopril în tratamentul de bază al BPCO.

3. Includerea adițională a lisinoprilului la schema terapeutică standard a BPCO asigură diminuarea veridică statistic a frecvenței extrasistolelor ventriculare și a episoadelor de tahicardie sinusală.

4. Tratamentul cu lisinopril conduce la modificarea indicilor geometrici ale camerelor drepte ale cordului și a indicilor funcției diastolice ai ventriculului drept cu diminuarea presiunii medii în artera pulmonară.

### Bibliografie selectivă

1. Man S.F. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc. 2005, 2(1): 8-11.

2. Tribouilloy C., Rosinaru D. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur. heart. J. 2008, 29(3): 339-347.

3. Wouters S. F. M., Creutzberg E. C. Systemic effects in COPD. Chest. 2002, 121: 127-130.

4. Авдеева Е. В., Ковальская Е. А., Вострикова О. Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. Клиническая медицина. 2005, 3: 25-28.

5. Боровков Н. М., Григорьева Н.Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2006, 12: 24-27.

6. Задонченко В. С., Гринева З. О., Погонченкова И. В., Свиридов А. А. Нарушение ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2005, 12: 88-92.

7. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клиническая медицина. 2005, 6: 72-76.

8. Манцура А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задонченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевой ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рос. кардиол. журнал. 2006, 3:8-11.

9. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. Пульмонология 2009; 2:102-112.

10. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология 2006; 9:36-40.

11. Фомина И. Г. и соавт. Состояние инотропной функции миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным бивентрикулярной равновесной вентрикулографии. Клиническая медицина. 2004, 6: 42-45.

12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология. 2008, 2: 5-14.

### Rezumat

În studiu au fost incluși 48 de bolnavi cu BPCO stadiul II cu scopul de a determina efectul inhibitorului ECA lisinopril asupra indicilor hemodinamici și dereglărilor de ritm cardiac la pacienții cu palatologia data. Includerea lisinoprilului în schema standard de tratament a pacienților cu BPCO determină dinamica pozitivă a funcției sistolice și diastolice a ventriculelor inimii fără efecte negative asupra funcției pulmonare. Pentru corecția farmacologică a hipertensiunii pulmonare și dereglărilor hemodinamice la bolnavii cu BPCO este recomandabilă includerea inhibitorului ECA lisinopril în tratamentul de bază al BPCO.

### Summary

**Lisinopril – an efficient remedy in the treatment of hemodynamic changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease**

The study included 48 patients with COPD stage II. The goal of the study was to determine the effect of the in-

hibitor of ACE lisinopril on the hemodynamic of the heart and rhythm deviations. Inclusion of lisinopril in the standard treatment scheme of patients with COPD determines a positive dynamic of the systolic and diastolic functions of heart ventricles without affecting negatively the pulmonary function. In case of pulmonary hypertension in patients with COPD it is recommendable to administer the inhibitor of ACE lisinopril.

**PREDUCTAL MR ÎN ASOCIERE CU  
INHIBITORUL ENZIMEI DE CONVERSIE  
A ANGIOTENSINEI HARTIL:  
POSIBILITATE DE TRATAMENT A  
HIPERTENSIUNII PULMONARE LA  
PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE  
CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ**

*Elena Tofan, Valentina Butorov,  
Chikh Ahmad Mahmoud*  
Catedra Boli ocupaționale,  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Chișinău

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) reprezintă una dintre patologiiile cele mai răspândite ale aparatului respirator. Particularitatea principală a BPCO o reprezintă obstrucția bronșică progresivă, gradul de manifestare a căreia determină gradul de activitate a patologiei. Una din consecințele obstrucției bronșice o constituie hipertensiunea pulmonară (HP), care influențează evoluția bolii [1, 2, 3, 4]. Cordul pulmonar cronic, ce se dezvoltă frecvent în stadiul II al BPCO și care practic întotdeauna complică stadiul III al maladiei – este o consecință al hipertensiunii pulmonare cronice.

Conform datelor contemporane despre procesele de restructurare morfofuncțională a miocardului și a peretelui vascular, dezvoltarea fibrozei și hipertrofiei sunt condiționate de nivelul majorat al angiotenzinei II și aldosteronului, care sunt eferenții de bază a sistemului renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA). În acest caz utilizarea remediilor, ce limitează acțiunea componentei active plasmatică și tisulare a sistemului renin-angiotenzin (SRA) și sistemului simpato-adrenalic (SSA) asupra miocardului și vaselor prin intermediul acțiunii inhibitorilor enzimelor de conversie (IEC), în viziunea multor savanți se abordează într-o legătură directă cu perspectivele prevenirii progresării proceselor de remodelare, ameliorării calității și duratei vieții pacienților [4,5,6]. În același timp în literatură practic lipsesc informații veridice referitor

la rezultatele tratamentului de durată cu IEC a pacienților cu BPCO și hipertensiune pulmonară (HTP), iar datele de literatură se referă numai la utilizarea de scurtă durată a unor preparate [5,7]. Aceasta condiționează necesitatea investigațiilor ulterioare referitor la dezvoltarea programelor științifice argumentate în optimizarea combinației preparatelor medicamentoase, capabile nu numai să amelioreze pronosticul pacienților, dar și să influențeze benefic evoluția clinică a BPCO și HTP.

**Scopul.** Determinarea eficacității utilizării de durată a preparatului Preductal MR în asociere cu inhibitorul enzimei de conversie Hartil asupra hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPCO.

**Material și metode.** Au fost investigați 31 de pacienți cu BPCO și HTP, care în antecedente nu au utilizat tratament bronhodilatator permanent, și inhibitori ai enzimei de conversie (IEC). Diagnosticul BPCO s-a stabilit conform criteriilor programului GOLD (2005). Condiția de bază a includerii pacienților în studiu a constituit-o prezența HTP (tensiunea sistolică în artera pulmonară la efort > 30 mm Hg).

Simptomele clinice au fost apreciate conform scalei de 3 puncte (0 – lipsa simptomului; 1 – expresie ușoară; 2 – expresie medie; 3 – expresie severă) cu calcularea sumară a indicelui cumulativ.

Investigarea ecografică s-a efectuat la aparatul „Aloka 55D-118” (Japonia) în regimurile M și B, conform recomandărilor Asociației Americane a Ecocardiografiei, cu înregistrarea doplerecoardiogramei după 30 minute de repaus. Regimul M al ecocardiografiei a permis determinarea indicilor morfologici ai camerelor cordului: grosimea peretelui ventricular (GPV), masa miocardului (MM) cu aprecierea ulterioară a indicelui masei miocardului (IMM), indicelui sfericității (IS), ce caracterizează remodelarea mușchiului miocardic. În regimul B al ecocardiografiei s-au apreciat diametrele telediastolic (DTD) și telesistolic (DTS), volumele ventriculelor (telediastolic – VTD, telesistolic – VTS), fracția de ejeție (FE). Funcția diastolică a ventriculelor s-a apreciat prin determinarea fazei umplerii precoce (E) și tardive (A), raportul E/A, timpul contractării (IVCT) și relaxării (IVRT) izovolumetrice. Presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) a fost apreciată conform gradientului presiunii sistolice maxime între VD și atriu drept (AD) și evidenței presiunii în AD. Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost apreciată conform timpului accelerării getului în perioada de expulsie a VD.

În lotul de bază au fost incluși 17 pacienți cu BPCO, ce au administrat ramipril (Hartil – Egis, Un-

garia) în doze de 2,5 – 5 mg și Preductal MR (Servier, Franța) câte 2 comprimate de 2 ori pe zi adițional tratamentului de bază; în lotul martor au fost incluși 14 bolnavi cu BPCO, cărora li s-a administrat doar Hartil în doză de 2,5 mg și tratament de bază. Studiul a durat 12 săptămâni.

Datele obținute au fost prelucrate statistic la PEVM IBM Pentium III cu ajutorul pachetului de programe Statistica 6.0, cu calcularea mediei aritmetice (M), marja de eroare (m) și devierii de standard ( $\sigma$ ) a indicilor în ambele loturi. Veridicitatea diferențelor a fost calculată cu implicarea metodelor statisticii parametrice: între selecțiile independente – conform programului t-Student. Diferențele au fost apreciate ca fiind veridice la  $p < 0,05$ .

**Rezultate.** Indicele cumulativ inițial al simptomelor clinice în lotul de bază a constituit  $7,8 \pm 0,4$  puncte. După 4 săptămâni de tratament starea pacienților s-a îmbunătățit esențial – au diminuat tusea, dispneea, ralurile pulmonare, indicele cumulativ a diminuat până la  $4,3 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ). Utilizarea continuă a tratamentului cu Hartil și Preductal MR a ameliorat starea generală a pacienților și a diminuat manifestarea simptomelor de bază ale maladiei, ce s-a manifestat prin micșorarea indicelui cumulativ al simptomelor clinice până la  $3,1 \pm 0,2$  puncte după 12 săptămâni de tratament ( $p < 0,001$ ). La bolnavii din lotul martor dinamica semnelor clinice a fost mai puțin evidentă decât în lotul de bază. După 4 săptămâni de tratament indicele cumulativ s-a micșorat de la  $7,5 \pm 0,4$  până la  $5,8 \pm 0,3$  puncte ( $p < 0,001$ ), după 12 săptămâni – până la  $4,9 \pm 0,2$  puncte ( $p < 0,001$ ).

Investigațiile ecocardiografice au determinat inițial majorarea presiunii medii în artera pulmonară (PMAP) până la  $38,9 \pm 0,8$  mm Hg; după 4 săptămâni de tratament cu Hartil și Preductal MR PMAP a scăzut până la  $28,6 \pm 0,5$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), după 12 săptămâni – până la  $23,4 \pm 0,4$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Tratamentul efectuat doar cu Hartil a avut, de asemenea, un efect benefic asupra PMAP: după 12 săptămâni de tratament aceasta a scăzut de la  $39,2 \pm 0,8$  mm Hg până la  $27,5 \pm 0,6$  mm Hg ( $p < 0,001$ ).

În rezultatul investigațiilor efectuate s-a stabilit că la pacienții cu BPCO și HTP a fost prezentă majorarea veridică a grosimii peretelui anterior al ventriculului drept (GPAVD) până la  $5,31 \pm 0,7$  mm, ce depășea cu 37,2% indicii analogi la pacienții condiționat sănătoși ( $3,87 \pm 0,02$  mm;  $p < 0,001$ ); diametrul ventriculului drept (DVD) a fost majorat cu 34,2% ( $p < 0,001$ ). La pacienții cu BPCO și HTP s-a determinat diminuarea timpului de accelerare a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a VD cu 36,7% ( $191,8 \pm 2,5$  ms) în compa-

rație cu pacienții sănătoși ( $140,3 \pm 2,1$  ms;  $p < 0,001$ ); de asemenea s-a majorat raportul timpului de accelerare la timpul de expulzare din ventriculul drept în artera pulmonară.

Conform datelor doplerocardiografiei la pacienții examinați s-au determinat schimbări ale funcției diastolice ale VD de tip rigid (relaxare torpidă). În același timp, s-au apreciat diminuarea E și raportului E/A ale VD, majorarea vitezei maxime a umplerii diastolice atriale, a ventriculului drept, timpului încetării jetului în faza E a VD, timpului IVRT. Merită accentuat că durata de încetinire a circulației sângelui în diastola precoce era de 1,3 ori ( $p < 0,001$ ) mai mică comparativ cu lotul martor, ceea ce poate fi rezultatul diminuării vădite a vitezei de acumulare precoce diastolice pe fonul majorării presarcinii ventriculului drept și încetinirea diminuării presiunii în el în rezultatul dereglării relaxării miocardului.

La pacienții cu BPCO și HTP din lotul de bază s-au depistat majorarea veridică a GPAVD asociat cu dilatarea cavităților drepte ale cordului: dimensiunile telediastolică, telesistolice și ale VD și cea telediastolică a AD, ce au constituit  $32,3 \pm 0,7$  mm,  $25,2 \pm 0,5$  mm și  $42,1 \pm 0,8$  mm, corespunzător ( $p < 0,001$ ). La pacienții din lotul dat s-a determinat o diminuare veridică a gradului de retractare (antero-posterioară) a ventriculului drept până la  $17,1 \pm 1,7\%$ , versus  $30,2 \pm 2,1\%$  la pacienții din lotul martor ( $p < 0,001$ ).

La bolnavii din lotul de bază s-au determinat modificări morfofuncționale ale camerelor stângi ale cordului: masa ventriculului stâng și indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) în mediu s-au majorat până la  $164,8 \pm 6,3$  și  $97,4 \pm 3,5$  g/m<sup>2</sup>, corespunzător, care au fost veridice statistic în comparație cu datele din lotul martor. Dimensiunile cavităților camerelor stângi ale cordului au fost veridic majorate și depășeau valorile normei. Dimensiunea telediastolică (DTD), volumul telediastolic (VTD) și indicele volumului telediastolic (IVTD) ale VS au constituit  $65,2 \pm 1,4$  mm,  $148,1 \pm 3,2$  ml și  $84,7 \pm 1,5$  ml/m<sup>2</sup>, respectiv. Concomitent, aceste modificări s-au asociat cu majorarea dimensiunii telesistolice (DTS), volumului telesistic (VTS) și indicelui volumului telesistic (IVTS) până la  $47,8 \pm 1,5$  mm;  $76,1 \pm 1,3$  ml și  $47,2 \pm 1,5$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), respectiv. S-a înregistrat, de asemenea, diminuarea gradului retractării antero-posterioare până la  $25,8 \pm 1,4\%$ , ce dovedește o diminuare minimă a funcției sistolice a ventriculului stâng. Aceste modificări s-au asociat cu o disfuncție sistolică de tip I a ventriculului stâng. La pacienții cu BPCO și HTP s-a determinat diminuarea perioadei de umplere precoce (E) cu 23,8% ( $p < 0,001$ ) și majorarea perioadei de umplere tardivă (A) cu 25,1% ( $p < 0,001$ ), iar relația E/A a constituit în medie

$0,98 \pm 0,05$ , versus  $1,54 \pm 0,04$  la persoanele condiționate sănătoase ( $p < 0,001$ ).

Pe fundalul administrării preparatelor Hartil și Preductal MR s-a remarcat o diminuare a activității reninei din plasma sanguină (ARP) după 4 săptămâni de tratament cu 35,4% ( $p < 0,05$ ); după 12 săptămâni – ARP a constituit  $2,7 \pm 0,5$  ng/ml/oră – cu 17,0% mai puțin decât valorile inițiale ( $p < 0,05$ ). Pe parcursul perioadei de investigație s-a determinat diminuarea activității enzimei de conversie (AEC), ce a contribuit la diminuarea veridică a concentrației plasmatice a aldosteronului (CPA), scăderea maximală a căruia s-a determinat după 4 săptămâni de tratament, reducându-se de la  $182,7 \pm 13,1$  până la  $102,3 \pm 10,4$  pg/ml (cu 55,9%,  $p < 0,001$ ). Spre sfârșitul investigațiilor s-a determinat o tendință de creștere a acestui indice până la  $131,5 \pm 15,2$  pg/ml, ce a constituit cu 28,0% mai puțin decât nivelul inițial ( $p < 0,05$ ). În lotul martor s-a determinat activarea sistemului RAA: ARP a crescut veridic spre finalul tratamentului de la  $3,1 \pm 0,5$  ng/ml/oră până la  $5,2 \pm 1,0$  ng/ml/oră (cu 67,7%,  $p < 0,001$ ), AEC s-a majorat de la  $37,5 \pm 1,9$  un. până la  $43,8 \pm 2,1$  un. (cu 16,8%,  $p < 0,001$ ), CPA – de la  $164,8 \pm 9,3$  până la  $341,7 \pm 20,8$  pg/ml, ceea ce constituie o majorare de mai mult de 2 ori în comparație cu indicii inițiali ( $p < 0,001$ ). Astfel utilizarea asocierii dintre Hartil și Preductal MR a permis stoparea modificărilor sistemului RAA, care, însă, s-au păstrat în lotul martor.

În lotul de bază, unde pacienții au administrat Hartil și Preductal MR suplimentar la tratamentul tradițional timp de 12 săptămâni, apariția semnelor de HTP s-a determinat numai la 1 pacient (5,9%), în lotul martor – la 3 pacienți (21,4%). Lipsa dinamicii negative a semnelor clinice ale HTP (păstrarea tabloului clinic stabil) s-a determinat la 15 pacienți (88,2%) din lotul de bază și la 8 pacienți (61,5%) din lotul martor, ceea ce demonstrează probabilitatea pro-

filaxiei progresării HTP la pacienții cu BPCO și, ca rezultat, reducerea frecvenței internărilor în legătură cu agravarea și apariția semnelor HTP.

În tabelul 1 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici al VD sub influența tratamentului aplicat.

Pe fundalul tratamentului cu Hartil și Preductal MB, după 12 săptămâni s-a determinat o ameliorare a funcției diastolice a VD: diminuarea IVRT VD (de la  $128,2 \pm 2,5$  ms până la  $113,2 \pm 2,1$  ms;  $p < 0,05$ ) în comparație cu indicii inițiali, raportul E/A s-a micșorat de la  $1,14 \pm 0,01$  până la  $1,05 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ). Către acest timp au diminuat PAP, diametrele telesistolice (DTS) și telediastolice (DTD) ale VD, grosimea peretelui anterior (GPA) al VD de la  $5,2 \pm 0,2$  până la  $5,0 \pm 0,1$  mm.

La pacienții din lotul martor s-a determinat o dinamică neînsemnată a indicilor morfofuncționali ai VD: GPA VD a rămas practic nemodificat, PSAP s-a micșorat până la  $43,8 \pm 3,3$  mm Hg de la  $57,9 \pm 3,5$  ( $p < 0,05$ ). La finele a 12 săptămâni de tratament s-a micșorat DTD VD cu 2,2%, DTS VD – cu 2,6%, DTD AD – cu 3,6%; toți indicii au avut  $p > 0,1$ . Datele au confirmat majorarea  $\Delta S\%$  VD până la  $25,2 \pm 1,2\%$  ceea ce constituie cu 2,8% mai mult decât datele inițiale, ce denotă o ameliorare neînsemnată a funcției sistolice a VD. S-a determinat regresarea neînsemnată a disfuncției sistolice a VD de tip restrictiv: E/A a constituit  $1,09 \pm 0,03$  în comparație cu datele inițiale ( $1,13 \pm 0,02$ ;  $p > 0,1$ ).

Sub influența tratamentului cu Hartil și Preductal MR la finele săptămânii a 12-a s-a determinat o tendință de diminuare a PSAP, GPA VD, dimensiunilor cavitaților VD și AD, ce denotă scăderea hipertensiunii pulmonare și ameliorarea funcției sistolice a VD: PSAP a diminuat cu 41,1% ( $p < 0,05$ ), ce s-a însoțit de majorarea gradului de retractare antero-posterioară de la  $17,8 \pm 1,6\%$  până la  $22,5 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

Tabelul 1

### Efectul tratamentului aplicat asupra indicilor ecocardiografici ai VD

Indicii	Lotul de bază (n = 25)			Lotul martor (n = 23)		
	Inițial	După 4 săptămâni	După 12 săptămâni	Inițial	După 4 săptămâni	După 12 săptămâni
DTD AD, mm	$35,8 \pm 0,5$	$34,1 \pm 0,5$	$33,2 \pm 0,3^{***}$	$36,2 \pm 0,7$	$35,6 \pm 0,5$	$34,9 \pm 0,5$
DTD VD, mm	$27,6 \pm 1,5$	$25,3 \pm 1,4$	$24,1 \pm 1,0^{**}$	$27,3 \pm 1,8$	$26,9 \pm 1,8$	$26,7 \pm 1,6$
DTS AD, mm	$19,2 \pm 0,3$	$18,5 \pm 0,3$	$17,1 \pm 0,2$	$19,1 \pm 0,4$	$18,8 \pm 0,5$	$18,6 \pm 0,4$
GPA VD, mm	$5,2 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,2$
E/A	$1,14 \pm 0,01$	$1,08 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,01^{**}$	$1,13 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,03$
IVRT VD, ms	$128,2 \pm 2,5$	$119,3 \pm 2,2$	$113,2 \pm 2,1^{**}$	$127,7 \pm 2,7$	$125,1 \pm 2,4$	$124,8 \pm 2,3$
GP VD, mm	$4,78 \pm 0,09$	$4,72 \pm 0,05$	$4,68 \pm 0,03$	$4,79 \pm 0,10$	$4,75 \pm 0,09$	$4,72 \pm 0,09$
PSAP, mm Hg	$57,4 \pm 3,2$	$42,8 \pm 2,5^{**}$	$33,8 \pm 1,8^{***}$	$57,9 \pm 3,5$	$47,5 \pm 3,5$	$43,8 \pm 3,3^*$
PMAP, mm Hg	$36,7 \pm 2,4$	$28,7 \pm 2,0^*$	$22,1 \pm 1,5^{***}$	$37,2 \pm 2,5$	$33,8 \pm 2,5$	$30,2 \pm 2,3$

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – diferențele între indicii inițiali și cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.

GPA VD s-a micşorat ne semnificativ (de la  $5,2 \pm 0,2$  mm până la  $5,0 \pm 0,1$  mm).

La pacienţii din lotul martor s-a determinat dinamica pozitivă a indicilor morfofuncţionali ai VD care, însă, nu au fost statistic veridice.

În tabelul 2 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ai VS sub influenţa tratamentului aplicat la bolnavii cu BPCO şi dereglări de ritm cardiac.

Pe fundalul tratamentului cu Hartil şi Productal MR după 12 săptămâni s-au redus veridic mărimile VS şi AS. Astfel, VTD şi VTS au diminuat cu 14,0% ( $p < 0,05$ ) şi 6,8% ( $p > 0,1$ ), a DTD şi DTS cu 8,3% şi 5,7%, corespunzător. Mărimea AS s-a redus de la  $35,2 \pm 1,1$  mm până la  $30,8 \pm 1,0$  mm ( $p < 0,01$ ), a diminuat stresul miocardic (SM) cu 15,1% ( $p < 0,01$ ) şi indicele sfericităţii (IS) cu 12,3% ( $p < 0,01$ ). Schimbarea veridică a indicilor, care caracterizează funcţia diastolică a VS, s-au determinat la finele tratamentului: IVRT a scăzut de la  $107,5 \pm 3,2$  ms până  $94,8 \pm 2,3$  ms ( $p < 0,05$ ), a crescut raportul E/A de la  $1,21 \pm 0,02$  până la  $1,25 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ), ce denotă majorarea vitezei de relaxare activă a VS. La finele săptămânii a 12-a s-a determinat ameliorarea vădită a funcţiei diastolice a VS cu diminuarea IVRT până la  $88,3 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ ) în comparaţie cu datele iniţiale. Creşterea veridică a E şi diminuarea A determină creşterea raportului E/A până la  $1,41 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ).

În lotul de pacienţi care au administrat doar Hartil s-a determinat altă dinamică a indicilor structurali şi funcţionali ai VS: s-a micşorat MMVS până la  $162,2 \pm 4,3$  g şi IMM VS până la  $96,2 \pm 2,7$ ,  $p > 0,1$  în comparaţie cu datele iniţiale, de asemenea s-a ameliorat funcţia sistolică a VS, care s-a manifestat prin diminuarea VTD, VTS şi IVTS, însă aceşti indici au fost statistic neveridici. A crescut MC de la  $152,1\% \pm 3,7\%$  din./cm<sup>2</sup> până la  $174,6 \pm 4,2$  din./cm<sup>2</sup>

( $p < 0,001$ ). S-a determinat micşorarea dimensiunilor AS de la  $35,1 \pm 1,2$  până la  $32,5 \pm 1,1$  mm, care însă, nu a avut veridicitate statistică. Raportul E/A a arătat ameliorarea funcţiei diastolice a VS, însă ne semnificativă comparativ cu lotul de bază.

Pe fundalul tratamentului efectuat la pacienţii grupului de bază s-a observat tendinţă de diminuare a MMVS. După 12 luni de tratament s-a observat o tendinţă de diminuare a dimensiunilor VS şi AS, creşterea VTD şi VTS ale AS ( $p < 0,05$ ), în acelaşi timp diminuarea MC cu 7,3% ( $p < 0,01$ ) şi TA sistolice de la  $149,3 \pm 3,6$  până la  $130,1 \pm 2,1$  mm Hg ( $p < 0,01$ ), ce denotă micşorarea suprasolicitării VS. Dinamica pozitivă a indicilor volumetrici ai VS a evoluat cu creşterea  $\Delta S\%$  ( $p < 0,05$ ), ceea ce demonstrează ameliorarea funcţiei sistolice a VS. De asemenea s-a determinat diminuarea MC ( $p < 0,001$ ) şi IC ( $p < 0,05$ ).

În lotul martor s-a determinat o tendinţă pozitivă a indicilor ecocardiografici ai VS, însă aceştia au urmat modificări statistic neveridice.

Indicii iniţiali ai expiraţiei forţate au determinat obstrucţia bronşică pronunţată caracteristică pacienţilor cu BPCO şi HTP, care n-au urmat tratament sistematic anterior. După 4 săptămâni de tratament cu Hartil şi Productal MR s-au ameliorat esenţial indicii funcţionali: majorarea volumului expirator maxim într-o secundă (VEMS) până la  $59,1 \pm 3,5\%$  din valoarea iniţială, volumului vital forţat pulmonar (VFP) – până la  $82,5 \pm 3,7\%$ , capacităţii vitale pulmonare (CVP) – până la  $79,5 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$ ). După 12 săptămâni de tratament s-a ameliorat permeabilitatea bronşilor, corespunzător s-au modificat şi indicii: VEF s-a mărit până la  $66,8 \pm 2,9\%$ , VEMS – până la  $87,7 \pm 3,1\%$  şi CVP – până la  $83,9 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,01$ ). În lotul martor dinamica indicilor respectivi a fost pozitivă după 12 săptămâni, însă nu s-a diferenţiat statistic de datele iniţiale.

Tabelul 2

### Efectul tratamentului aplicat asupra indicilor ecocardiografici ai camerelor stângi ale inimii

Indicii	Lotul de bază (n = 25)			Lotul martor (n = 23)		
	Iniţial	După 4 săptămâni	După 12 săptămâni	Iniţial	După 4 săptămâni	După 12 săptămâni
AS, mm	$35,2 \pm 1,1$	$32,4 \pm 1,2$	$30,8 \pm 1,0^{**}$	$35,1 \pm 1,2$	$33,8 \pm 1,1$	$32,5 \pm 1,1$
DTD VS, mm	$55,3 \pm 4,2$	$53,2 \pm 3,8$	$50,7 \pm 3,5$	$54,8 \pm 4,1$	$53,6 \pm 3,9$	$52,4 \pm 3,8$
DTS VS, mm	$48,7 \pm 1,2$	$46,7 \pm 1,2$	$45,9 \pm 1,0$	$48,5 \pm 1,3$	$48,1 \pm 1,0$	$47,5 \pm 1,1$
VTD VS, ml	$135,4 \pm 4,2$	$128,5 \pm 4,0$	$116,4 \pm 3,5^{**}$	$132,7 \pm 4,3$	$130,5 \pm 4,2$	$127,4 \pm 4,0$
VTS VS, ml	$51,7 \pm 3,8$	$50,8 \pm 3,2$	$48,2 \pm 2,5$	$52,1 \pm 3,5$	$51,8 \pm 3,1$	$51,7 \pm 2,9$
GPP VS, mm	$11,35 \pm 0,48$	$10,92 \pm 0,42$	$10,44 \pm 0,31$	$11,48 \pm 0,52$	$11,25 \pm 0,51$	$11,05 \pm 0,48$
MM VS, g	$171,3 \pm 5,8$	$164,2 \pm 4,3$	$156,4 \pm 4,0$	$168,5 \pm 5,6$	$164,3 \pm 5,2$	$162,2 \pm 4,3$
IMM VS, g/m <sup>2</sup>	$98,2 \pm 3,5$	$96,5 \pm 3,3$	$95,5 \pm 3,1$	$97,6 \pm 3,3$	$97,2 \pm 3,0$	$96,2 \pm 2,7$
FE VS, %	$53,1 \pm 2,2$	$56,7 \pm 2,5$	$59,4 \pm 2,4^{**}$	$51,8 \pm 2,7$	$53,1 \pm 3,0$	$54,2 \pm 3,1$
GM VS, mm	$10,3 \pm 0,3$	$9,6 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,4$	$10,4 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,3$
IVTS, ml/m <sup>2</sup>	$44,1 \pm 1,2$	$43,5 \pm 1,2$	$42,7 \pm 1,1$	$43,2 \pm 1,2$	$42,8 \pm 1,0$	$42,7 \pm 1,1$

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – diferenţele între indicii iniţiali şi cei de după 4 săptămâni de tratament sunt statistic veridice.



Administrarea asociată a preparatelor Hartil și Preductal MR pacienților cu BPCO cu semne clinice de hipertensiune pulmonară provoacă modificări mai evidente ale hemodinamicii pulmonare în comparație cu administrarea solitară a Hartil-ului; în afară de aceasta, administrarea preparatelor Hartil și Preductal MR are un efect mai benefic asupra evoluției semnelor clinice ale maladiei.

### Concluzii

1. Utilizarea Preductal MR-ului și Hartil-ului la pacienții cu BPCO și hipertensiune pulmonară contribuie la ameliorarea funcției diastolice a VD și VS, reducerea dimensiunilor telesistolice și telediastolice ale camerelor inimii și diminuarea hipertensiunii pulmonare.

2. Administrarea de lungă durată a asocierii dintre preparatele Preductal MR și Hartil în doze individuale la pacienții cu BPCO, complicată cu hipertensiune pulmonară, în condiții de ambulatoriu, a contribuit la apariția efectului benefic clinic și ameliorarea modificărilor morfofuncționale ale camerelor drepte ale cordului.

### Bibliografie selectivă

1. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние длительно го применения эналаприла, лозартана и их комбинации на качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью. Тер. архив. 2002; 1: 52 – 55.

2. Струтинский А.В., Глазунов А.Б., Бакаев Р.Г. и др. Влияние изосорбид-5-мононитрата на гемодинамику малого и большого кругов кровообращения у больных с легочным сердцем. // Реабилитология. Сборник научных трудов. М., 2003.-С. 238-242ю

3. Струтинский А.В., Глазунов А.Б., Бакаев Р.Г. и др. Изменение систолической и диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ и хроническим легочным сердцем под влиянием длительного лечения периндоприлом. // В кн.: Материалы Всероссийской ежегодной научной конференции «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности», М., 2003. С.43.

4. Чеснакова А.И. Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дис. доктора мед. Наук. РнД, 2005. 45 с.

5. Синопальников А. И., Клячкина И.Л. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. // Терапевтический архив. 2002, №8, с. 74-79.

6. Ольбинская Л.И., Цветкова О.А., Юсупова А.О. Особенности фармакотерапии легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией. // Сердечная недостаточность. 2004, Том 5, №2, с.90-91.

7. Корнечук Н.Н., Буторов И.В., Вербицкий О.Н. и др. Клиническая и гемодинамическая эффективность престариума и его роль в лечении хронического легоч-

ного сердца. // Терапевтический архив. 2003, №10, с. 83-87.

### Rezumat

Administrarea de lungă durată a inhibitorului enzimei de conversie Hartil și a preparatului Preductal MR la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, complicată cu cordul pulmonar cronic, este însoțită de efectul clinic pozitiv evident, contribuie la diminuarea hipertensiunii pulmonare și ameliorează modificările morfofuncționale ale camerelor drepte ale cordului.

### Summary

**Association of preductal MR and the angiotensin converting enzyme inhibitor hartil: a new approach in the treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease**

The administration of Hartil – an inhibitor of the conversion enzyme of angiogenesis and Preductal MR in patients with chronic obstructive lung disease and chronic cor pulmonale determines an evident positive clinical effect, diminishes the pulmonary hypertension and slows the evolution of the morpho-functional changes in the right chambers of the heart.

## EFICIENȚA FENSPIRIDULUI ÎN TRATAMENTUL BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE DE DIFERITE STADII

*S. Butorov, I. Butorov,  
V. Gonciar*

Catedra Farmacologie și farmacie clinică,  
USMF “Nicolae Testemițanu”,  
Chișinău

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) prezintă una din cele mai importante probleme ale medicinei moderne, din cauza prevalenței ei semnificative, a ratei ridicate de invaliditate și mortalitate printre pacienții de vârstă aptă de muncă [1]. Conform prognosticului elaborat de către experții OMS pentru perioada de până la anul 2020, BPCO va deveni nu numai una dintre cele mai frecvente boli umane, dar și una din cauzele principale de deces [1,2]. Tratamentul modern al BPCO include utilizarea pe termen lung a bronhodilatatoarelor, ce permite reducerea severității simptomelor, frecvenței și gravității exacerbărilor, ameliorarea toleranței la efort fizic și indicilor calității vieții pacienților [3,4]. Însă, în pofida unor succese, oportunitățile tratamentului bronholic al BPCO, inclusiv cu preparate de lungă durată,

rămân destul de limitate fără vreo influență semnificativă asupra evoluției naturale a maladiei. Acest fapt se datorează progresării continue a obstrucției bronșice și a insuficienței respiratorii cronice, verigă patogenetică a căroră sunt persistența inflamației și remodelarea sistemului bronhopulmonar – elemente, asupra căroră bronhodilatatoarele moderne au o influență limitată [5, 6].

În legătură cu cele expuse mai sus, merită o atenție deosebită și sunt justificate științific cercetările ce vor elucida eficacitatea clinică a remediilor antiinflamatorii în tratamentul și profilaxia exacerbărilor BPCO. În acest sens, speranțe deosebite prezintă o nouă generație de inhibitori ai mediatorilor proinflamatori sau ai receptorilor acestora, utilizată în calitate de preparate antiinflamatoare pentru tratamentul de cură și pe termen lung al pacienților cu BPCO. Printre preparatele moderne cu efect antiinflamator în BPCO un interes deosebit îl prezintă remediul Fenspirid [7]. Deși eficacitatea clinică și inofensivitatea Fenspiridului în tratamentul BPCO au fost demonstrate într-un șir de studii cu rezultate înalt veridice, experiența utilizării acestuia în practica clinică actuală din țara noastră este insuficientă. Concomitent, în literatura de specialitate lipsesc date generalizate privind influența Fenspiridului asupra markerilor inflamației bronșice și sistemice, proceselor peroxidării lipidice (POL) și sistemului antioxidant (SAO), componenței și funcției de transport ale gazelor sanguine, la fel și date privind utilizarea lui pe termen lung în BPCO de formă stabilă.

**Scopul.** Argumentarea științifică a utilizării Fenspiridului în tratamentul bolnavilor cu bronhopneumopatie cronică obstructivă de diferite stadii de gravitate.

**Material și metode.** La 105 pacienți cu BPCO în diferite stadii (vârsta medie  $53,1 \pm 2,4$  ani; durata medie a bolii –  $12,2 \pm 1,4$  ani) s-a apreciat eficiența clinică a administrării Fenspiridului pe parcursul exacerbărilor bolii. Dinamica simptomelor clinice (tusea, dispneea, cantitatea sputei eliminate, simptomatologia nocturnă) s-a apreciat conform scalei de 3 puncte, cu calcularea indicelui cumulativ (sumarea medie a indicilor tuturor simptomelor). Pentru aprecierea stării peroxidării lipidice (POL) și a sistemului antioxidant (SAO) s-a apreciat concentrația dialdehidei malonice (DAM), activitatea catalazei (CAT) și a superoxidismutazei (SOD). De asemenea s-a studiat capacitatea de lucru a plămânilor prin aprecierea VEMS, VEF, indicele VEMS/VEF. Intensitatea procesului inflamator sistemic s-a apreciat prin studierea interleukinelor proinflamatoare IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF $\alpha$ .

În dependență de tratamentul administrat, bolnavii s-au împărțit în 4 loturi: lotul I a inclus 25 de pacienți cu BPCO stadiul I-II care au administrat Fenspirid câte 80 mg/zi; lotul II – 27 de pacienți cu BPCO stadiul I-II care au administrat Fenspirid câte 160 mg/zi; lotul III – 26 de pacienți cu BPCO stadiul III-IV care au administrat Fenspirid câte 160 mg/zi; lotul IV – 27 de pacienți cu BPCO stadiul III-IV care au administrat Fenspirid câte 240 mg/zi. Loturile de pacienți au fost comparabile conform sexului, vârstei, duratei patologiei și expresivității simptomelor respiratorii ( $p > 0,1$ ).

Datele obținute au fost prelucrate statistic la PEVM IBM Pentium II cu ajutorul pachetului de programe Statistica 6,0, cu calcularea mediei aritmetice (M), marja de eroare (m) și devierii de standard ( $\sigma$ ) a indicilor în ambele loturi. Veridicitatea diferențelor a fost calculată cu implicarea metodelor statisticii parametrice: între selecțiile independente – conform programului t-Student. Diferențele au fost apreciate ca fiind veridice la  $p < 0,05$ . Analiza comparativă s-a efectuat între indicii lotului I și cei ai lotului II, între indicii lotului III și cei ai lotului IV.

**Rezultate și discuții.** În tabelul 1 este prezentată dinamica simptomelor clinice ale BPCO sub influența diferitor scheme terapeutice.

Analiza rezultatelor tratamentului de cură a depistat că administrarea Fenspiridului în diferite doze la pacienții cu BPCO de diferite stadii a demonstrat o diferență statistic veridică în rezultatele obținute (tabelul 1). S-a adeverit că la pacienții cu BPCO stadiul I-II simptomele clinice diminuează mai semnificativ la administrarea dozei de 160 mg/zi, iar la cei cu BPCO stadiul III-IV – la administrarea dozei de 240 mg/zi.

Inițial la toți pacienții s-a înregistrat perturbarea funcției respiratorii externe de tip obstructiv de diferit grad de gravitate. Conform probei de mers timp de 6 minute la bolnavii cu BPCO s-a determinat o toleranță diminuată la efort fizic.

După finisarea curei de tratament la bolnavii cu BPCO s-a obținut ameliorarea atât a indicilor volumetrici, precum și a celor vitezemetrici ai respirației externe în dependență de doza aplicată. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 2.

În consecința ameliorării stării funcționale a sistemului cardio-respirator la bolnavii cu BPCO stadiul I-II care au administrat Fenspirid în doză de 80 mg/zi s-a obținut majorarea capacității de efectuare a lucrului fizic care s-a manifestat prin majorarea lucrului pragal de la  $93,92 \pm 0,65$  până la  $95,31 \pm 0,58$  W, a derivatei duble la efort fizic standard – de

Tabelul 1

**Dinamica simptomelor clinice ale BPCO (în puncte) sub influența tratamentului aplicat**

Indicele, (puncte)	Loturile de bolnavi			
	BPCO stadiul I-II		BPCO stadiul III-IV	
Doza de Fenspirid	80 mg/zi	160 mg/zi	160 mg/zi	240 mg/zi
Tusea: inițial	2,16 ± 0,13	2,15 ± 0,17	2,44 ± 0,16	2,51 ± 0,17
după 7 zile	1,46 ± 0,11	1,13 ± 0,11*	2,13 ± 0,14	1,56 ± 0,12**
după 14 zile	1,12 ± 0,10	0,75 ± 0,11***	1,84 ± 0,15	1,22 ± 0,10***
Sputa: inițial	2,05 ± 0,11	2,11 ± 0,13	2,56 ± 0,18	2,54 ± 0,18
după 7 zile	1,77 ± 0,10	1,43 ± 0,14*	2,23 ± 0,15	2,02 ± 0,10
după 14 zile	1,25 ± 0,10	0,75 ± 0,09***	2,01 ± 0,13	1,64 ± 0,10***
Dispneea: inițial	1,98 ± 0,13	2,02 ± 0,12	2,71 ± 0,21	2,76 ± 0,22
după 7 zile	1,60 ± 0,12	1,33 ± 0,14	2,29 ± 0,18	2,05 ± 0,14
după 14 zile	1,24 ± 0,10	0,78 ± 0,10***	2,12 ± 0,15	1,83 ± 0,12*
Simptomatice nocturnă: inițial	1,15 ± 0,13	1,10 ± 0,12	1,31 ± 0,15	1,26 ± 0,14
după 7 zile	0,72 ± 0,11	0,48 ± 0,13*	1,18 ± 0,14	1,01 ± 0,11
după 14 zile	0,40 ± 0,07	0,12 ± 0,06***	1,04 ± 0,11	0,87 ± 0,08*
Indicele cumulativ: inițial	7,34 ± 0,12	7,38 ± 0,14	9,02 ± 0,17	9,07 ± 0,17
după 7 zile	5,55 ± 0,11	4,37 ± 0,13***	7,83 ± 0,14	6,64 ± 0,12***
după 14 zile	4,01 ± 0,09	2,40 ± 0,09***	7,01 ± 0,13	5,41 ± 0,10***

Notă: \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – diferențele dintre indicii comparați sunt statistic veridice.

Tabelul 2

**Dinamica indicilor de bază ai respirației externe și rezultatele testului de mers timp de 6 minute sub influența tratamentului aplicat**

Indicele	Loturile de bolnavi			
	BPCO stadiul I-II		BPCO stadiul III-IV	
Doza de Fenspirid	80 mg/zi	160 mg/zi	160 mg/zi	240 mg/zi
CPV, %: inițial	76,3 ± 2,62	74,8 ± 2,35	61,8 ± 1,88	62,3 ± 1,97
după 7 zile	79,1 ± 1,84	80,5 ± 1,28	64,3 ± 1,12	65,8 ± 1,14
după 14 zile	82,3 ± 1,36	86,4 ± 1,02*	66,5 ± 0,82	69,5 ± 0,62**
VEF, %: inițial	59,2 ± 2,45	58,7 ± 2,33	53,5 ± 2,13	54,1 ± 1,98
după 7 zile	62,7 ± 1,75	62,7 ± 1,14	56,4 ± 1,22	58,5 ± 1,10
după 14 zile	65,5 ± 1,22	67,8 ± 0,92*	58,5 ± 0,45	61,4 ± 0,33***
VEMS, %: inițial	61,8 ± 2,31	60,8 ± 2,25	54,8 ± 1,88	53,7 ± 1,72
după 7 zile	65,7 ± 1,66	66,4 ± 0,98	55,4 ± 1,23	56,3 ± 1,14
după 14 zile	68,4 ± 1,29	71,5 ± 0,67*	56,2 ± 0,42	59,6 ± 0,31***
Distanța parcursă, m: inițial	482,3 ± 14,8	474,5 ± 13,2	365,1 ± 21,6	360,2 ± 18,4
după 7 zile	529,7 ± 10,2	567,8 ± 7,2*	401,4 ± 11,3	414,5 ± 10,1
după 14 zile	601,5 ± 9,1	624,9 ± 6,5**	412,5 ± 10,2	462,5 ± 8,1***

Notă: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – diferențele dintre indicii comparați sunt statistic veridice.

la 242,85 ± 2,7 până la 251,14 ± 2,4 u.c., a indicelui de performanță a ventriculului stâng – de la 0,532 ± 0,002 până la 0,542 ± 0,003 u.c.; în doză de 160 mg/zi – efortul submaximal s-a majorat de la 94,15 ± 0,68 până la 98,46 ± 0,53 W (p<0,001), derivata dublă la efort fizic standard – de la 241,29 ± 2,9 până la 256,44 ± 2,1 u.c. (p<0,01), indicele de performanță a ventriculului stâng – de la 0,534 ± 0,002 până la 0,548 ± 0,003 u.c. (p<0,001). La bolnavii cu BPCO stadiul III-IV indicii studiați au avut evoluția următoare în dependență de doza administrată: în doză de 160 mg/

zi – efortul submaximal s-a majorat de la 86,22 ± 0,45 până la 88,21 ± 0,40 W, derivata dublă la efort fizic standard – de la 220,39 ± 2,1 până la 225,31 ± 2,0 u.c., indicele de performanță a ventriculului stâng – de la 0,514 ± 0,002 până la 0,522 ± 0,002 u.c.; în doză de 240 mg/zi – efortul submaximal s-a majorat de la 85,24 ± 0,42 până la 91,14 ± 0,38 W (p<0,001), derivata dublă la efort fizic standard – de la 218,85 ± 1,9 până la 232,16 ± 2,1 u.c. (p<0,01), indicele de performanță a ventriculului stâng – de la 0,516 ± 0,002 până la 0,528 ± 0,002 u.c. (p<0,001).

Regresiunea procesului inflamator sub influența tratamentului de cură cu Fenspirid s-a caracterizat prin diminuarea numărului total de leucocite și altor indici ai inflamației sistemice. La pacienții cu BPCO stadiul I-II evoluția acestor indici a fost dependentă de doza administrată: în doză de 80 mg/zi numărul leucocitelor a diminuat de la  $7,25 \pm 0,44$  până la  $6,14 \pm 0,45 \cdot 10^9/l$ , granulocitelor segmentate – de la  $7,85 \pm 0,39$  până la  $6,12 \pm 0,36\%$ , VSH – de la  $15,2 \pm 1,1$  până la  $10,3 \pm 0,8$  mm/oră, concentrația acidului sialic a diminuat de la  $272,5 \pm 1,7$  până la  $225,6 \pm 1,4$ , u.c., a seromuroidului – de la  $0,355 \pm 0,8$  până la  $0,299 \pm 0,5$  u.c., a fibrinogenului – de la  $5,8 \pm 0,17$  până la  $4,8 \pm 0,15$  g/l; concentrația proteinei C-reactive s-a micșorat de la  $8,2 \pm 0,9$  până la  $6,1 \pm 0,7$  mg/l; în doză de 160 mg/zi – numărul leucocitelor a diminuat de la  $7,44 \pm 0,51$  până la  $4,12 \pm 0,41 \cdot 10^9/l$  ( $p < 0,001$ ), granulocitelor segmentate – de la  $7,80 \pm 0,35$  până la  $5,14 \pm 0,31\%$  ( $p < 0,001$ ), VSH – de la  $14,9 \pm 1,0$  până la  $8,2 \pm 0,7$  mm/oră ( $p < 0,001$ ), concentrația acidului sialic a diminuat de la  $268,5 \pm 1,6$  până la  $174,2 \pm 1,3$  u.c. ( $p < 0,001$ ), a seromuroidului – de la  $0,348 \pm 0,7$  până la  $0,194 \pm 0,4$  u.c. ( $p < 0,001$ ), a fibrinogenului – de la  $5,7 \pm 0,15$  până la  $3,6 \pm 0,07$  g/l ( $p < 0,001$ ); concentrația proteinei C-reactive s-a micșorat de la  $8,3 \pm 0,8$  până la  $2,6 \pm 0,3$  mg/l ( $p < 0,001$ ) atingând indicii normei la mai mult de jumătate din pacienții din lotul dat (la 18 – 66,7%). Pacienții cu BPCO stadiul III-IV, de asemenea, au prezentat evoluție dependentă de doza Fenspiridului: în doză de 160 mg/zi numărul leucocitelor a diminuat de la  $9,84 \pm 0,63$  până la  $7,29 \pm 0,55 \cdot 10^9/l$  ( $p < 0,001$ ), granulocitelor segmentate – de la  $8,02 \pm 0,46$  până la  $6,82 \pm 0,41\%$ , VSH – de la  $21,1 \pm 1,6$  până la  $15,2 \pm 1,3$  mm/oră, concentrația acidului sialic a diminuat de la  $294,2 \pm 1,9$  până la  $231,2 \pm 2$ , u.c., a seromuroidului – de la  $0,374 \pm 0,7$  până la  $0,289 \pm 0,6$  u.c., a fibrinogenului – de la  $6,5 \pm 0,20$  până la  $5,6 \pm 0,15$  g/l; concentrația proteinei C-reactive s-a micșorat de la  $12,1 \pm 1,1$  până la  $8,3 \pm 0,8$  mg/l; în doză de 240 mg/zi – numărul leucocitelor a diminuat de la  $9,96 \pm 0,62$  până la  $5,81 \pm 0,51 \cdot 10^9/l$  ( $p < 0,001$ ), granulocitelor segmentate – de la  $7,98 \pm 0,45$  până la  $5,34 \pm 0,36\%$  ( $p < 0,05$ ), VSH – de la  $22,3 \pm 1,7$  până la  $10,1 \pm 1,0$  mm/oră ( $p < 0,01$ ), concentrația acidului sialic a diminuat de la  $288,3 \pm 1,7$  până la  $181,2 \pm 1,4$  u.c. ( $p < 0,05$ ), a seromuroidului – de la  $0,357 \pm 0,6$  până la  $0,211 \pm 0,4$  u.c. ( $p < 0,001$ ), a fibrinogenului – de la  $6,6 \pm 0,15$  până la  $4,5 \pm 0,15$  g/l ( $p < 0,05$ ); concentrația proteinei C-reactive s-a micșorat de la  $11,2 \pm 0,9$  până la  $5,6 \pm 0,6$  mg/l ( $p < 0,01$ ) atingând indicii normei la aproximativ jumătate din pacienții din lotul dat (la 12 – 44,4%).

Studierea citozei în sputa indusă la pacienții cu BPCO stadiul I-II la debutul tratamentului și după 14

zile a demonstrat diminuarea acesteia în dependență de doza administrată: în doză de 80 mg/zi citoza totală a diminuat de la  $6,02 \pm 0,94$  până la  $4,35 \pm 0,75 \cdot 10^6/ml$  (de 1,4 ori), conținutul relativ de neutrofile – de la  $62,2 \pm 1,6$  până la  $58,5 \pm 1,4\%$  (cu 3,7%), conținutul relativ de macrofage alveolare s-a mărit de la  $35,4 \pm 3,2$  până la  $37,5 \pm 2,4\%$  (cu 2,1%); în doză de 160 mg/zi citoza totală a diminuat de la  $6,14 \pm 0,92$  până la  $2,35 \pm 0,44 \cdot 10^6/ml$  (de 2,6 ori;  $p < 0,05$ ), conținutul relativ de neutrofile a diminuat de la  $65,3 \pm 1,7$  până la  $52,2 \pm 1,1\%$  (cu 13,1%;  $p < 0,001$ ), conținutul relativ de macrofage alveolare s-a mărit de la  $32,8 \pm 1,7$  până la  $40,7 \pm 1,5\%$  (cu 7,9%;  $p < 0,05$ ). La pacienții cu BPCO stadiul III-IV componenta citozei, de asemenea, a variat în dependență de doza preparatului: în doză de 160 mg/zi citoza totală a diminuat de la  $9,02 \pm 2,14$  până la  $7,44 \pm 1,85 \cdot 10^6/ml$  (de 1,2 ori), conținutul relativ de neutrofile – de la  $80,2 \pm 2,6$  până la  $75,7 \pm 2,4\%$  (cu 4,5%), conținutul relativ de macrofage alveolare s-a mărit de la  $24,7 \pm 2,2$  până la  $27,3 \pm 1,2\%$  (cu 2,6%); în doză de 240 mg/zi citoza totală a diminuat de la  $8,94 \pm 2,05$  până la  $3,78 \pm 0,72 \cdot 10^6/ml$  (de 2,4 ori;  $p < 0,05$ ), conținutul relativ de neutrofile a diminuat de la  $78,9 \pm 2,3$  până la  $66,8 \pm 2,1\%$  (cu 12,1%;  $p < 0,001$ ), conținutul relativ de macrofage alveolare s-a mărit de la  $24,8 \pm 2,3$  până la  $30,9 \pm 1,0\%$  (cu 6,1%;  $p < 0,05$ ).

Includerea Fenspirid-ului în terapia exacerbărilor BPCO a favorizat normalizarea sau micșorarea mai rapidă a concentrației citokinelor proinflamatoare. Astfel, la finele a 14 zile de tratament, la pacienții cu BPCO stadiul I-II evoluția citokinelor proinflamatoare a diminuat semnificativ și s-a deosebit în dependență de doza administrată: în doză de 80 mg/zi concentrația IL-1<sub>β</sub> s-a micșorat de 1,9 ori (de la  $184,4 \pm 7,7$  până la  $94,3 \pm 6,2$  pg/ml), TNFα – de 2,1 ori (de la  $176,1 \pm 8,1$  până la  $85,3 \pm 4,7$  pg/ml), IL-8 – de aproximativ 2 ori (de la  $145,8 \pm 6,4$  până la  $71,5 \pm 4,3$  pg/ml); în doză de 160 mg/zi concentrația IL-1<sub>β</sub> s-a micșorat de 5,3 ori (de la  $168,7 \pm 7,2$  până la  $31,8 \pm 2,7$  pg/ml;  $p < 0,001$ ), TNFα – de 5,9 ori (de la  $168,5 \pm 7,9$  până la  $28,1 \pm 1,8$  pg/ml;  $p < 0,001$ ), IL-8 – de 4,8 ori (de la  $151,7 \pm 7,0$  până la  $31,5 \pm 2,2$  pg/ml;  $p < 0,001$ ). La pacienții cu BPCO stadiul III-IV concentrația serică a citokinelor proinflamatoare a avut evoluția următoare: în doză de 160 mg/zi concentrația IL-1<sub>β</sub> s-a micșorat de 1,3 ori (de la  $243,6 \pm 9,8$  până la  $194,5 \pm 8,2$  pg/ml), TNFα – de 1,8 ori (de la  $202,7 \pm 10,3$  până la  $115,8 \pm 5,9$  pg/ml), IL-8 – de 1,3 ori (de la  $183,1 \pm 7,2$  până la  $145,4 \pm 5,1$  pg/ml); în doză de 240 mg/zi concentrația IL-1<sub>β</sub> s-a micșorat de 2,8 ori (de la  $254,4 \pm 10,2$  până la  $89,5 \pm 5,3$  pg/ml;  $p < 0,001$ ), TNFα – de 3 ori (de la  $208,1 \pm 10,7$  până la  $68,3 \pm 4,2$  pg/ml;  $p < 0,001$ ), IL-8 – de 3,8 ori (de la  $180,7 \pm 7,0$  până la  $47,8 \pm 3,2$  pg/ml;  $p < 0,001$ ).

Includerea Fenspirid-ului în tratamentul de bază a determinat modificări statistic veridice în sistemul POL-SAO, indicii căruia practic au atins valorile normale după 14 zile de tratament. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 3.

Observarea stării pacienților în perioada post-cu-rativă a decelat că efectul clinic pozitiv în urma trata-mentului de cură cu Fenspirid al pacienților cu BPCO stadiul I-II a fost relativ stabil: în 56,0% și în 66,7% din cazuri tratați cu 80 sau 160 mg/zi, respectiv, pe parcur-sul a 6 luni și în 48,0% și 51,9% din cazuri, respectiv – pe parcursul a 12 luni. La pacienții cu BPCO stadiul III-IV acest indice a constituit 53,8% din cazurile tra-tate cu doza de 160 mg/zi și 70,1% din cazurile trata-te cu doza de 240 mg/zi pe parcursul a 6 luni și 46,2% și 48,1%, respectiv – pe parcursul a 12 luni posttera-peutice. Efectul pozitiv al tratamentului a fost apreciat ca absența timp de 6-12 luni a exacerbărilor BPCO, stabilitatea stării fizice a pacienților, absența înrăutățirii simptomelor clinice subiective sau obiective. Cele mai stabile rezultate au fost cele ale respirației externe și ale probei de mers timp de 6 minute.

Numărul mediu anual de adresări la policlinică din cauza BPCO s-a micșorat de 3,5 ori la pacienții cu stadiul I-II al patologiei și de 2,4 ori la cei cu stadiul III-IV, numărul de zile cu incapacitate de muncă – de 3,6 și 2,1 ori, respectiv. La bolnavii care au administrat Fenspirid în doze mai mari, atât la cei cu stadiul I-II (160 mg/zi), precum și la cei cu stadiul III-IV (240 mg/zi), frecvența exacerbărilor s-a micșorat de la 2,84 ± 0,22 până la 0,65 ± 0,07 (de 4,4 ori; p<0,001) și de la 3,12 ± 0,25 până la 1,82 ± 0,22 (de 1,7 ori; p<0,001), respectiv. La bolnavii cu BPCO care au administrat doze minime acest indice a fost inadmisibil și rezulta-te obținute neagă administrarea dozelor studiate.

Astfel, includerea preparatului antiinflamator

Fenspirid în tratamentul standard al BPCO favorizează ameliorarea stării clinico-funcționale a sistemului respirator, diminuează intensitatea proceselor de pe-roxidare lipidică, majorează eficiența sistemului anti-oxidant al organismului și, ca rezultat, evoluția favo-rabilă a patologiei cu o remisiune mai îndelungată.

**Concluzii**

1. Includerea Fenspirid-ului în tratamentul ex-acerbărilor BPCO de diferite stadii majorează efici-ența tratamentului standard, ceea ce se manifestă prin reducerea perioadelor de regresiuine a simptomelor respiratorii datorită efectului antiinflamator accentua-t, care a fost demonstrat prin diminuarea activității citokinelor proinflamatoare TNFα, IL-1β și IL-8 atât în stadiile precoce (I-II) ale patologiei, precum și în cele avansate (III-IV).

2. Preparatul antiinflamator Fenspirid manifes-tă un efect terapeutic însemnat indiferent de stadiul BPCO. În stadiile inițiale ale patologiei (I și II) se recomandă utilizarea Fenspirid-ului în doze medii (160 mg/zi), în stadiile avansate (III și IV) – în doze maxime (240 mg/zi).

3. Indicarea Fenspirid-ului în doze de 160 mg/zi la bolnavii cu BPCO stadiul I-II și de 240 mg/zi la cei cu stadiul III-IV determină efectul clinic po-zitiv mai pronunțat și de lungă durată și diminuează numărul spitalizărilor repetate anuale de 3,5 și 2,4 ori, respectiv.

**Bibliografie selectivă**

1. Визель А.А., Пронина Е.Ю., Визель И.Ю., Юнусова М.А. Оценка влияния длительного приема Фенспирида (эреспала) на клинико-функциональное состояние больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология, 2005; 6: 92-94.
2. Гамбарян М.Г., Дидковский И.А., Калинина А.М.,

Tabelul 3

**Dinamica indicilor POL-SAO pe parcursul tratamentului cu Fenspirid**

Indicele	Persoanele condiționat sănătoase (n=15)	Loturile de bolnavi			
		BPCO stadiul I-II		BPCO stadiul III-IV	
Doza de Fenspirid	n/a	80 mg/zi	160 mg/zi	160 mg/zi	240 mg/zi
DAM, nmol/g	4,12 ± 0,11	5,12 ± 0,14 4,81 ± 0,14 4,54 ± 0,11	5,05 ± 0,15 4,29 ± 0,14** 3,82 ± 0,08***	6,23 ± 0,22 5,68 ± 0,19 5,32 ± 0,17	6,31 ± 0,24 5,43 ± 0,16 4,92 ± 0,12**
CAT, mcm/ml/min	16,5 ± 1,22	12,23 ± 0,45 13,19 ± 0,55 14,28 ± 0,42	12,10 ± 0,41 14,05 ± 0,40* 15,92 ± 0,34***	10,14 ± 0,37 12,03 ± 0,35 13,81 ± 0,22	10,25 ± 0,34 13,21 ± 0,32** 14,12 ± 0,24***
SOD, u.c./ml	4,99 ± 0,18	3,57 ± 0,31 4,14 ± 0,24 4,75 ± 0,19	3,51 ± 0,25 4,45 ± 0,18 5,12 ± 0,14*	2,92 ± 0,25 3,24 ± 0,30 3,81 ± 0,22	2,98 ± 0,26 3,43 ± 0,27 4,01 ± 0,20***

Notă: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – diferențele dintre indicii comparați sunt statistic veridice.

Деев А.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость. Пульмонология, 2006; 3: 72-76.

3. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «Эскулап». Consilium Medicum 2006; 6 (10): <http://www.consilium-medicum.com>.

4. Емильянов А.В. Актуальные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Русский медицинский журнал, 2005; 13 (21): 1386-1393.

5. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А., Алексева Я.Г., Трофименко И.Н., Зайцева А.С. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ». Пульмонология, 2005; 1: 93-101.

6. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н. и др. Эффективность Фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология, 2005; 5: 93 – 101.

7. Лещенко И.В., Есаулова Н.А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология, 2005; 3: 101-109.

### Rezumat

La 105 bolnavi cu BPCO de diferite stadii de gravitate s-a demonstrat științific efectul terapeutic însemnat al preparatului antiinflamator Fenspirid. În stadiile inițiale ale patologiei (I și II) se recomandă utilizarea Fenspirid-ului în doze medii (160 mg/zi), în stadiile avansate (III și IV) – în doze maxime (240 mg/zi). Indicarea Fenspiridului în doze de 160 mg/zi la bolnavii cu BPCO stadiul I-II și de 240 mg/zi la cei cu stadiul III-IV determină efectul clinic pozitiv mai pronunțat și de lungă durată și diminuează numărul spitalizărilor repetate anuale de 3,5 și 2,4 ori, respectiv.

### Summary

#### Efficiency of Fenspirid in the treatment of chronic obstructive lung disease

The positive effect of the anti-inflammatory preparation Fenspirid in 105 patients with COPD of different stages was proven scientifically. In the initial stages (I-II) it is recommended to administer medium doses of Fenspirid (160 mg/day), in more advanced stages (III-IV) – high doses (240 mg/day). Administration of the recommended doses of Fenspirid in the recommended stages determines the most positive and long-lasting effect and reduces the number of annual hospitalizations by 3,5 and 2,4 times, respectively.

## OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI COMPLEX AL PACIENȚILOR CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ ASOCIATĂ CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

*I. Butorov, N. Bodrug, V. Calancea, I. Coșciug, E. Cobileanschi, D. Barba, N. Antonova, S. Nichita*

Clinica Medicală nr.6,  
Disciplina Boli Ocupaționale,  
USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) reprezintă o cauză frecventă ce provoacă pierderea precoce a capacității de muncă și a morbidității în țările industrial dezvoltate, ceea ce explică importanța atât medicală, cât și social economică a patologiei date [1, 2, 3]. Statisticile epidemiologice din multe țări demonstrează progresarea morbidității și mortalității prin BPCO, legătura directă a acestei afecțiuni fiind cu fumatul, condițiile ecologice nefavorabile, statutul social-economic și alți factori [2, 3, 4]. Cu toate, că arsenalul de remedii medicamentoase în tratamentul BPCO este foarte variat și numeros, nivelul morbidității acestei maladii este în continuă creștere, calitatea vieții fiind alterată, cu invalidizarea precoce a acestor bolnavi, cauzând importante daune economice societății [5, 6].

În concepția contemporană a patogeniei BPCO unul din mecanismele principale reprezintă inflamația căilor distale aeriene cu dereglarea ventilației de tip obstructiv, cu obstrucție parțial reversibilă, ce în consecință majorează insuficiența respiratorie [7, 8, 9]. Reacțiile inflamatorii ale mucoasei bronșice, ce se dezvoltă ca rezultat al agresiunii factorilor mediului extern sunt caracteristice nu numai în perioada de exacerbare a maladii, dar și în faza remisiunii incomplete [6, 7].

Pronosticul pentru pacienți este mai nefavorabil în cazul asocierii BPCO cu maladiile cardiovasculare. Progresia concomitentă a bolii coronariene și a BPCO este cauzată de acțiunea unor verigi patogenetice comune: dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare secundare, creșterea presiunii în camerele drepte ale inimii și în atriul stâng, astfel înrăutățind starea rezervei de flux coronarian care, la rândul său, sporește ischemia miocardică ale ambelor ventricule cu progresia bolii coronariene și a insuficienței cardio-pulmonare.

Aceasta argumentează actualitatea elaborării noilor metode nemedicamentoase de tratament al exacerbărilor BPCO în asociere cu cardiopatia ischemică,

ce vor permite micșorarea dozelor preparatelor medicamentoase și, ulterior, diminuarea influenței iatrogene a sistemului cardiovascular. O atenție deosebită se acordă utilizării iradierii cu LASER de intensitate mică (ILIM) în cadrul stărilor comorbide, ca metodă de tratament al BPCO și cardiopatie ischemică asociată, ce posedă efect anestetic, antiinflamator, regenerativ, cât și efect benefic asupra microcirculației tisulare locale [6].

**Obiective.** Optimizarea eficacității tratamentului complex al pacienților cu BPOC și cardiopatie ischemică asociată prin iradierea cu LASER de intensitate mică.

**Material și metode.** Au fost examinați 38 de pacienți cu BPCO stadiul II asociat cu angor pectoral de efort CF II în vârstă de 40-70 de ani (vârsta medie fiind  $54,5 \pm 7,54$  ani), durata maladiei de bază a variat între 5-40 ani, durata medie fiind de  $10,3 \pm 5,3$  ani.

Criteriile de includere a pacienților în loturile de studiu au fost: pacienți aflați în staționar sau tratați ambulatoriu, BPOC de gravitate medie și cardiopatie ischemică asociată, angor pectoral de efort CF II. Criteriile de excludere au fost: viciile cardiace congenitale și dobândite, angină pectorală instabilă, dereglări de ritm cardiac, astma bronșică asociată, patologii sistemice ale țesutului conjunctiv, patologii sistemice ale hepatobiliar cu hipertensiune portală, boli de sânge.

Diagnosticul de BPCO a fost estimat în conformitate cu recomandările protocolului internațional GOLD (2003) și în baza rezultatelor examenului clinic, laborator, electrocardiografic, monitorizării ECG după Holter (Holter-ECG), ecocardiografiei cu Doppler, conform recomandărilor de ASE cu calculul ulterior al presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP) și a presiunii medii în artera pulmonară (PMAP), al volumelor end-sistolice (VES) și end-diastolice (VED), al minut-volumului (MV) și al debitului cardiac (DC) ai ventriculelor stâng (VS) și drept (VD); examenului radiografic, bronhoscopic și funcțional. Diagnosticul de cardiopatie ischemică și cardioscleroză postinfarctă s-au stabilit în conformitate cu recomandările OSRC și CIM-10.

Toți bolnavii cu BPOC stadiul II asociat cu angină pectorală de efort CF II au fost randomizați în 2 loturi: lotul I (de bază;  $n=20$ ), care, concomitent cu tratamentul de bază, se administra cure de iradiere cu LASER de intensitate mică cu lungimea de undă 0,89 mcm prin metoda iradierii exterioare a segmentelor respective conform metodologiei instrucționale; lotul II (martor;  $n=18$ ), care le-au fost administrat doar tratamentul de bază.

Procedurile de terapie cu LASER se petreceau zilnic pe parcursul a 10-12 zile, durata sumară a ac-

țiunii fiind nu mai mare de 15 minute, la o doză nu mai mare de  $0,5 \text{ Dm/cm}^2$ . Terapia cu LASER se administra din ziua a 2-3-a de la internarea pacientului în staționar, după stabilirea diagnosticului, a gradului de gravitate și după stabilirea contraindicațiilor pentru tratament.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin intermediul pachetului de programe statistice Microsoft Excel 2007.

**Rezultate și discuții.** Potrivit sondajului, dintre cei 38 pacienți în 43,5% s-au înregistrat acuze palpitații și acuze din partea sistemului respirator (tuse cu expectorații ( $p<0,05$ ) și dispnee ( $p<0,05$ ). La 30,4% dintre pacienții cu BPCO s-au depistat dureri de scurtă durată în regiunea precordială: în 10,8% din cazuri durerile aveau caracter înțepător, iar la 19,6% din pacienți – caracter ischemic. Conform rezultatelor anchetării la 76,1% dintre pacienți au avut diverse tipuri de dispnee: expiratorie – 26,1%, inspiratorie – 13%, mixtă – 54,4% din cazuri. Odată cu creșterea gradului de obstrucție în cadrul BPCO se majora și activitatea respiratorie a aparatului respirator de 5-6 ori, comparativ, cu dezvoltarea ulterioară a hiperventilației. Datorită acestor fenomene ciclul respirator se scurtează și conduce la creșterea capacității reziduale funcționale a plămânilor și, treptat, la predominanța acesteia asupra volumului pulmonar inspirator de rezervă. Efectul cel mai negativ al acestui proces este impactul asupra mușchilor respiratori prin dezvoltarea oboselii, iar în unele cazuri – a epuizării. Ca rezultat, diminuează ventilația alveolară cu reducerea funcției respiratorii, ceea ce induce la creșterea  $\text{PCO}_2$  arterial și hipercapnie, care sunt marcheri biologici de insuficiență respiratorie.

La finele curei de tratament, simptomele principale ale BPCO (tusea, expectorația sputei, dispneea) au regresat semnificativ la bolnavii din ambele loturi, însă la cei ce au efectuat ILIM acest indicator a avut o dinamică mai semnificativă în comparație cu lotul martor (tab. 1).

La finele tratamentului cu ILIM au avut loc schimbări importante a cantității și conținutului sputei – numărul leucocitelor în sputa bolnavilor din lotul de bază s-a micșorat de la  $26 \pm 4,1$  până la  $11 \pm 2,8$  l/c.v., ( $p<0,001$ ), pe când la cei din lotul martor – de la  $28 \pm 3,9$  până la  $19 \pm 4,5$  l/c.v. ( $p>0,1$ ). Analiza relațiilor a arătat că metoda de ILIM în complex cu tratamentul standard se caracterizează prin: scădere marcată a intensității tusei ( $r=0,41$ ), diminuare semnificativă a dependenței apariției dispneei la efort ușor sau mediu ( $r=0,49$ ), micșorarea numărului de pacienți cu raluri în pulmoni ( $r=0,33$ ). La utilizarea tratamentului cu ILIM indicele cumulativ s-a micșorat către ziua a 10-12-a de la  $10,6 \pm 0,18$  până la  $5,17 \pm 0,11$  (cu

Tabelul 1

**Dinamica principalelor simptome clinice pe parcursul tratamentului**

Simptomele	Gradul de exprimare a simptomelor (în puncte)			
	Lotul de bază (n=20)		Lotul martor (n=18)	
	Inițial	După cura de tratament	Inițial	După cura de tratament
Tusea	2,8±0,20	0,93±0,16***	2,7±0,17	2,0±0,18**
Expectorația sputei	2,6±0,19	1,9±0,16**	2,6±0,16	2,0±0,13**
Dispneea la efort fizic	2,4±0,21	1,2±0,16***	2,5±0,18	2,1±0,14
Raluri uscate în pulmoni	2,8±0,19	1,14±0,09***	2,7±0,15	1,9±0,15***
Indice cumulativ	10,6±0,18	5,17±0,11***	10,7±0,16	8,0±0,14***

Notă: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 diferența indicilor este statistic veridică față de datele inițiale.

51,2%) sau de 1,5 ori comparativ cu datele lotului martor (de la 10,7±0,16 până la 8,0±0,14).

La bolnavii cu BPCO și cardiopatie ischemică asociată care efectuau curele de ILIM adițional la tratamentul de bază s-a marcat scăderea numărului de episoade anginoase pe săptămână cu 87,3%, diminuarea consumului de nitroglicerina la 0-1 compr./zi, scăderea subiectivă a senzației de dispnee, a palpitațiilor. Această dinamică a simptomelor a fost înregistrată deja după 8-10 zile de tratament și a rămas stabilă până la finele perioadei de tratament. Administrarea curelor de ILIM a determinat reducerea duratei episoadelor anginoase de la 9,1±0,5 până la 0,25±0,03 min (p<0,001), scăderea amplitudinii medii de deviație a segmentului ST de la 1,5±0,3 până la 0,2±0,1 mm (p<0,01). În lotul martor, consumul de nitroglicerina a diminuat cu 45%, iar durata episoadelor anginoase – de la 9,3±0,5 până la 2,4±0,09 min (p<0,01). Deviația segmentului ST în acest lot s-a micșorat de la 1,6±0,3 până la 0,7±0,2 mm (p<0,01).

Normalizarea indicilor de laborator la bolnavii, ce efectuau cure cu ILIM în cadrul terapiei complexe a avut loc cu 4,6±0,3 zile (p<0,001), a proteinei-C reactive – cu 4,5±0,2 zile (p<0,001) și a fibrinogenului – cu 3,8±0,18 zile (p<0,001), mai precoce, în comparație cu aceleași date la pacienții, care administrau doar tratamentul standard.

Ca rezultat al efectuării măsurilor medico-recuperative cu includerea ILIM, nivelul mediu al colesterolului total a scăzut de la 6,71±0,22 la 5,37±0,19 mmol/l (cu 19,8%, p<0,01), al trigliceridelor – de la 1,97±0,17 la 1,27±0,15 mmol/l (cu 35,5%, p<0,01). În același timp, s-a observat scăderea nivelului fracțiilor aterogene de colesterol și creșterea celei antiaterogene. Datorită acestui fapt, coeficientul aterogenității s-a micșorat de la 5,69±0,41 la 3,58±0,39 (p<0,05) la utilizarea ILIM și de la 5,98±0,49 la 5,12±0,31 (p<0,05) la pacienții din lotul martor. Rezultatele aprecierii schimbărilor parametrilor cuagulogramei au confir-

mat efectul hipocoagulativ al ILIM. După utilizarea acestuia, a avut loc o scădere veridică a concentrației fibrinogenului seric de la 4,62±0,12 la 3,21±0,11 g/l (cu 30,5%, p<0,01) și a timpului de trombină de la 57,13±0,92 la 44,07±0,98 sec (cu 22,8%, p<0,01). Datele obținute demonstrează faptul că aplicarea ILIM la bolnavii cu BPCO îmbunătățește metabolismul lipidelor și normalizează indicii coagulogramei, ce duce la îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui, fapt care are o mare importanță în tratamentul patogenetic al bolnavilor cu BPCO și cardiopatie ischemică asociată.

Reducerea semnelor obstrucției bronșice a fost însoțită de o ameliorare evidentă comparativ cu nivelul inițial atât a indicilor de volum cât și a celor de viteză a FRE, cele mai veridice fiind schimbările indicilor CV, CVF, VEMS<sub>1</sub>, PEF și MEF<sub>25</sub>. Dinamica principalilor indici ai FRE și rezultatele testului de mers timp de 6 minute până la și după cura de tratament sunt prezentate în tab. 2.

În procesul studiului a fost stabilit că, pe fon de tratament cu ILIM, la bolnavii cu BPCO de gravitate ușoară, practic toți indicii FRE au o dinamică pozitivă și se apropie de valorile normale, iar la cei cu BPCO de gravitate medie, este prezentă o creștere a acestora în medie cu 10% în comparație cu valorile inițiale.

La aprecierea rezultatelor testului de mers timp de 6 minute după tratamentul cu ILIM s-a constatat creșterea indicelui mediu a distanței parcurse atât în cifre absolute – de la 445,7±13,3 până la 547,8±14,1 m (p<0,001), cât și în valori relative – de la 81,7±1,73 la 101,0±2,1%, (p<0,001). Micșorarea evidentă a dispneei, atât în repaus, cât și după efort fizic, indică o creștere a toleranței la efort indusă de ILIM. Către finele curei de tratament, la bolnavii din lotul de bază s-a micșorat semnificativ hipoxemia (PaO<sub>2</sub>, a crescut de la 60,5±0,4 la 69,2±0,3 mm Hg, p<0,001); s-a diminuat evident hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> a crescut de la



Tabelul 2

**Dinamica indicilor a FRE și rezultatele testului de mers până la și după cura de tratament**

Indicii	Lotul de bază (n=20)		Lotul martor (n=18)	
	Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
CV, %	71,5±2,63	81,1±3,47*	63,7±3,28	71,7±3,83
CVF, %	58,1±2,8	65,7±2,7*	46,7±2,91	53,9±4,36
VEMS, %	58,7±3,22	67,4±3,13*	47,7±2,84	59,8±4,89*
PEF, %	58±3,91	73,5±4,48*	55,3±4,83	68,4±6,14*
MEF <sub>25</sub> , %	50,8±4,29	62,8±4,81*	43±4,98	57,2±7,71
Indicele Tiffneau	81,2±2,48	89,8±2,35	86,7±3,97	88,7±2,22
Distanța, m	445,7±13,3	547,8±14,1***	343,2±21,2	367,2±21,8
Distanța relativă, %	81,7±1,73	101,0±2,1***	63,2±3,28	67,3±3,18

Notă: \* - p<0,05; \*\*\* - p<0,001 diferența indicilor este statistic veridică față de datele inițiale.

42,5±0,4 la 36,2±0,3 mm Hg, p<0,001). La bolnavii lotului martor schimbările PaO<sub>2</sub> și PaCO<sub>2</sub> au fost nesemnificative și diferența dintre indici nu a fost statistic veridică.

În cadrul studiului actual s-a constatat, că la efort maxim în timpul testului cicloergometric are loc depresiunea segmentului ST până la 2,1±0,3 mm la pacienții din lotul de bază și până la 2,3±0,2 mm în lotul martor (p>0,1). Timpul de recuperare a indicilor ECG până la cei inițiali după încetarea efortului a fost de 4,1±0,4 și 4,2±0,5 min, respectiv (p>0,1).

Analiza Holter-ECG în lotul de bază a înregistrat durata episoadelor ischemice de 8,6±0,4 min., în lotul martor – 9,1±0,5 min (p>0,1). Amplitudinea medie de deviație a segmentului ST la pacienții din lotul I a fost de 1,5±0,3 mm, iar în lotul II – 1,7±0,8 mm (p>0,1). Nu s-au depistat diferențe semnificative statistic între durata ischemiei miocardice și amplitudinea de deviație a segmentului ST (p>0,1).

În tabelul 3 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ai funcției VD la bolnavii cu BPOC asociată cardiopatiei ischemice pe parcursul curei de tratament.

Din datele prezentate în tabelul 3 se estimează,

că sub influența tratamentului administrat a avut loc ameliorarea practic a tuturor indicilor studiați, însă schimbările acestora depindeau de schema aplicată. Dinamica indicilor volumetrici (VED și VES) și dimensionalii (DED și DES) a fost mai evidentă la pacienții, care administrau curele de ILIM în comparație cu cei care administrau doar tratamentul de bază.

Tratamentul de bază asociat cu ILIM a determinat micșorarea veridică a PSAP și a PMAP de la 56,4±4,5 până la 34,6±4,1 mm Hg (p<0,001) și de la 37,8±3,2 până la 23,5±3,2 mm Hg, respectiv (p<0,001).

În tabelul 4 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ai funcției VS la bolnavii cu BPOC și cardiopatie ischemică asociată pe parcursul curei de tratament.

Conform rezultatelor examenului ecocardiografic (tab. 4) se estimează, că tratamentul administrat pacienților din lotul I și lotul II a determinat îmbunătățirea indicilor studiați, însă în nici unul dintre loturi nu s-a obținut veridicitate statistică. Cu toate acestea trebuie menționat faptul că dimensiunile end-diastolică (DED) și end-sistolică (DES) ale VS s-au micșorat la pacienții din ambele loturi, însă mai pronunțat și statistic mai veridic aceasta a avut loc la pacienții din

Tabelul 3

**Dinamica indicilor ecocardiografici ai ventriculului drept pe parcursul tratamentului**

Indicele	Lotul de bază (n=20)		Lotul martor (n=18)	
	Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
DED, cm	2,34±0,05	2,18±0,04*	2,33±0,04	2,28±0,06
DES, cm	1,85±0,04	1,65±0,03***	1,88±0,05	1,72±0,05
FS, %	17,1±2,1	23,4±1,9*	17,9±2,4	19,8±2,0
VED, ml	47,5±3,9	46,5±4,7	46,9±3,6	46,7±3,7
VES, ml	26,9±2,6	22,4±2,8	27,1±3,8	25,4±4,0
DC, ml	43,1±3,8	48,8±3,1	42,9±4,1	44,1±4,5
MV, l/min	1,2±0,1	1,6±0,1**	1,3±0,1	1,4±0,3
FE, %	43,1±3,8	48,8±3,1*	42,9±4,1	44,1±4,5
PSAP, mm Hg	56,4±4,5	34,6±4,1***	56,8±5,8	45,7±5,1
PMAP, mm Hg	37,8±3,2	23,5±3,2***	37,1±2,9	31,4±3,0
E/A	1,05±0,01	1,12±0,02	1,12±0,02	1,08±0,03

Notă: \*\* - p<0,05; \*\*\* - p<0,001 diferența indicilor este statistic veridică comparativ cu datele inițiale.

Tabelul 4

**Dinamica indicilor ecocardiografici ai ventriculului stâng pe parcursul tratamentului**

Indicele	Lotul de bază (n=20)		Lotul martor (n=18)	
	Inițial	După cura de tratament	Inițial	După cura de tratament
DED, cm	5,08±0,21	4,87±0,18	5,12±0,56	5,01±0,56
DES, cm	3,84±0,23	3,42±0,27	3,69±0,25	3,72±0,23
FS, %	26,27±3,81	31,95±3,74	26,21±4,14	26,42±3,34
VED, ml	122,4±8,42	117,3±8,51	122,2±8,61	125,6±8,33
VES, ml	59,73±5,61	47,22±3,85	59,81±6,81	57,89±5,38
DC, ml	61,79±5,81	67,94±5,74	61,90±7,31	66,44±6,26
MV, l/min	4,73±0,95	4,79±0,98	4,71±0,93	4,71±0,88
FE, %	50,31±5,01	58,32±5,43	50,27±4,88	54,07±4,71

Notă: \*\* - p<0,05; \*\*\* - p<0,001 diferența indicilor este statistic veridică față de datele inițiale.

lotul de bază, care primeau cure de tratament cu terapia LASER adițional la tratamentul de bază. La bolnavii din lotul respectiv-DED VS s-a micșorat după tratament în medie pe lot cu 0,21±0,19 cm, pe când în lotul martor acest indice a fost de 2 ori mai mic; DES VS – cu 0,42±0,25 cm, în lotul martor – 0,03±0,24 cm. Schimbarea DES și DED ale VS s-a însoțit de creșterea fracției de scurtare (FS) care a atins în medie 31,95±3,74% în lotul de bază și 26,42±3,34% în lotul martor (de 1,2 ori mai puțin). De asemenea s-au înregistrat schimbări pozitive ale indicilor volumetrici sub influența terapiei asociate cu ILIM. Astfel, volumele end-diastolic (VED) și end-sistolic (VES) ale VS s-au micșorat în medie până la 117,3±8,51 ml și 47,22±4,85 ml, respectiv (inițial: 122,4±8,42 ml și 59,73±5,61 ml, respectiv; p<0,001 în ambele cazuri), în timp ce în lotul martor – până la 125,6±8,33 ml și 57,89±5,38 ml, respectiv.

Fracția de ejeție (FE) de asemenea a avut dinamică pozitivă în ambele loturi: cu 8,1% în lotul de bază și cu 3,8% în lotul martor.

**Concluzii**

1. Incluziunea ILIM în tratamentul standard al BPOC asociată cu angină pectorală de efort CF II determină diminuarea mai precoce a simptomelor clinice și indicelui cumulativ de 2,1 ori, comparativ cu bolnavii, care au administrat doar tratamentul de bază – de 1,3 ori.

2. Pe fundalul tratamentului standard cu incluziunea ILIM a avut loc normalizarea mai precoce a indicilor de laborator cu 3-4 zile vizavi de lotul martor, care caracterizează activitatea procesului inflamator și la o majorare semnificativă a VEMS și a toleranței la efort fizic vizavi de lotul de pacienți.

3. Administrarea în complexul de măsuri medicale întreprinse în tratamentul exacerbărilor BPCO asociată cu angină pectorală de efort CF II a metodei de ILIM mărește eficiența tratamentului în compara-

ție cu terapia tradițională a acestei maladii; toleranța înaltă și inofensivitatea ILIM sunt argumente obiective în favoarea utilizării pe larg a acestei metode ca metodă auxiliară în terapia exacerbărilor maladii.

**Bibliografie selectivă**

1. Man S.F. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc. 2005, 2(1): 8-11.
2. Triboulloy C., Rosinaru D. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Err. heart. I. 2008, 29(3): 339-347.
3. Wouters S. F. M., Creutzberg E. C. Systemic effects in COPD. Chest. 2002, 121: 127-130.
4. Авдеева Е. В., Ковальская Е. А., Вострикова О. Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. Клиническая медицина. 2005, 3: 25-28.
5. Боровков Н. М., Григорьева Н.Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2006, 12: 24-27.
6. Довганюк А.П. О лазеротерапии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2003; 1:55-56.
7. Задюченко В. С., Гринева З. О., Погонченкова И. В., Свиридов А. А. Нарушение ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2005, 12: 88-92.
8. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клиническая медицина. 2005, 6: 72-76.
9. Маничурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задюченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рос. кардиол. журнал. 2006, 3:8-11.
10. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология. 2008, 2: 5-14.

**Rezumat**

Includerea iradierii cu LASER de intensitate mică (ILIM) în tratamentul complex al pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă în asociere cu cardiopatie ischemică contribuie la o regresie mai precoce a semnelor de bază a maladiei și diminuarea indicelui cumulativ general în 2,1 ori, comparativ cu pacienții, care au administrat tratamentul de bază, acest indice a diminuat doar de 1,3 ori. Tratamentul efectuat cu administrarea ILIM a contribuit la micșorarea crizelor anginoase cu 87% pe săptămână, vizavi de lotul martor – cu 45%. Normalizarea indicilor de laborator, ce caracterizează activitatea procesului inflamator pe fondal de ILIM a avut loc cu 3-4 zile mai precoce în comparație cu indicii lotului martor.

**Summary**

**Optimization of the complex treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with ischemic cardiopathy**

The administration of low intensity LASER radiation (LILR) along with the complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in association with ischemic cardiopathy leads to a more pronounced regression of the main symptoms of the disease and the diminishing of the cumulative index by 2,1 times, while in patients administering only the standard therapy – by 1,3 times. The therapy including LILR determined the decreasing of weekly angina pectoris attacks by 87%, while in the control group the same index decreased by 45%. It was determined normalization of the laboratory indices which characterize the activity of the inflammatory process sooner by 3-4 days while administering LILR in comparison with the control group.

**SCAD CORTICOSTEROIZII  
INHALATORI CREȘTEREA COPIILOR  
ASTMATICI?**

*C. Mohor<sup>1</sup>, N. Bodrug<sup>2</sup>, V. Calancea<sup>2</sup>.*

Universitatea "Lucian Blaga"<sup>1</sup>, Sibiu, România  
USMF "Nicolae Testemițanu"<sup>2</sup>, Chișinău,

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii în care multe celule și elemente celulare joacă un rol important. Inflamația cronică a căilor respiratorii este asociată cu un răspuns foarte lent din partea organismului care duce la episoade recurente de wheezing, dispnee, senzație de apăsare pe piept și tuse, în special pe timp de noapte sau în primele ore ale dimineții (GINA 2010).

Corticosteroizii inhalatori (CSI) au început să fie folosiți tot mai frecvent în tratamentul astmului

bronșic din momentul în care astmul bronșic a fost etichetat ca o boală inflamatorie cronică. CSI oferă o gamă largă de activitate antiinflamatoare și au dovedit în mod constant că reprezintă cel mai eficient medicament pentru controlul astmului în copilărie [17, 23,18]. Preparatele cortizonice inhalatorii sunt administrate cu ajutorul diferitelor tipuri de dispozitive inhalatorii, preferându-le pe cele cu hydrofloalkan, care afectează mai puțin stratul de ozon al atmosferei.

CSI reprezintă terapia de primă linie pentru pacienții cu astm persistent, ei sunt singura terapie disponibilă în prezent, care suprimă inflamația căilor aeriene la astmatici inhibând aproape fiecare aspect al procesului inflamator din astm. Corticosteroizii inhalatori sunt eficienți la majoritatea pacienților cu astm, indiferent de vârstă sau de severitatea bolii [1], ei fiind indispensabili în terapia astmului bronșic [10]. În conformitate cu orientările actuale, corticosteroizii inhalatori sunt tratamentul de primă intenție preferat pe termen lung pentru copiii astmatici din toate grupele de vârstă [11], ei reprezentând axul central al tratamentului [21, 2], CSI fiind, "standard de aur" în terapia antiinflamatoare a astmului [8].

CSI reprezintă, piatra de temelie în controlul astmului bronșic, control care poate să fie influențat de mai mulți factori, atât comportamentali cât și legați de tratament, rezultatul depinzând de felul în care pacienții și aparținătorii cooperează în urmarea unui tratament administrat corect [13]. Unul dintre avantajele folosirii CSI este faptul că efectul acestora este foarte rapid și prompt [19].

În practică folosim CSI în doze mici care au un efect comparabil cu dozele moderate [24], studiul nostru având pacienți care foloseau aceste doze scăzute de CSI (Budesonide 200-400μg/zi sau Fluticazona 100-300μg/zi). Părerea multor clinicieni este de a folosi doze cât mai mici de CSI pentru a micșora șansele de a ne confrunța cu efectele adverse ale acestora [16], alți cercetători indică în cazul în care dozele de CSI nu sunt suficiente să se asocieze cu beta-2 agonistii [15]. Sunt opinii care subliniază faptul că administrarea de CSI în cazul crizelor acute de astm au un efect inferior administrării corticoizilor sistemici [5].

Ca majoritatea corticosteroizilor, cei inhalatori pot avea efecte adverse în cazul tratamentelor de lungă durată, dintre care amintim scăderea creșterii și dezvoltării [4], asupra căruia ne-am axat studiul. Privitor la acest efect nedorit al CSI părerile sunt împărțite, unele studii demonstrează faptul că CSI scad

creşterea la copii cu astm bronşic [12], dar din contră altele consideră că CSI nu au o influenţă negativă asupra creşterii [22].

Opinia unor autori este aceea că CSI nu ar trebui să fie utilizaţi în mod curent pentru a trata exacerbările acute ale astmului bronşic [9], iar alţii sunt de părere că tratamentul doar cu un singur corticosteroid inhalator nu este suficient în controlul astmului, fiind necesară asocierea cu beta 2 agonişti de lungă durată [3].

**Scopul.** Studiul a avut ca scop determinarea influenţei tratamentului cu CSI în doze mici asupra creşterii la copiii cu astm bronşic.

**Materiale şi metode.** Studiul nostru a luat în calcul 200 de subiecţi, 100 fiind copii cu astm bronşic forma uşoară sau medie aflaţi sub tratament cu doze mici de CSI, iar 100 au fost reprezentaţi de lotul maritor, copii care nu sufereau de nici o boală cronică şi nu prezentau tulburări de creştere. Subiecţii au fost împărţiţi în cinci categorii de vârstă: sub 8 ani, între 8 ani şi o zi şi 10 ani, între 10 ani şi o zi şi 13 ani, între 13 ani şi o zi şi 16 ani şi între 16 ani şi o zi şi 19 ani. Pentru fiecare grupă de vârstă atât a maritorilor cât şi a celor cu astm bronşic s-au efectuat măsurători, la interval de şase luni, timp de doi ani, ale următorilor parametri antropometrici: înălţimea, lungimea gambei şi lungimea plantei.

### Rezultate şi discuţii.

**1. Înălţimea:** Lot *maritor* sub 8 ani: în urma măsurătorilor efectuate se observă o medie a diferenţei de 0,70 mm în primul an şi de 1,32 mm în 2 ani.

La grupa 8 ani şi o zi -10 ani: în urma măsurătorilor efectuate se observă o medie a diferenţei de creştere de 0,45 mm, iar după doi ani de 1,07 mm.

La grupa 10 ani şi o zi -13 ani: în urma măsurătorilor efectuate se observă o medie a diferenţei de creştere la 1 an de 0,77 mm şi la 2 ani de 1,16 mm.

La grupa 13 ani şi o zi -16 ani: măsurătorile efectuate au evidenţiat o medie a diferenţei de creştere în anul 1 de 0,57 mm, iar la 2 ani de 1,07 mm.

La grupa 16 ani şi o zi -19 ani: măsurătorile efectuate au evidenţiat o medie după un an de 0,66 mm şi după 2 ani de 1,36 mm.

Lot *de studiu* sub 8 ani: se observă din măsurătorile efectuate o medie a diferenţei de creştere în primul an de 0,60 mm şi de 1,29 mm după doi ani.

La grupa 8 ani şi o zi -10 ani: din valorile măsurate reiese o medie a diferenţei de creştere în anul 1 de 0,33 mm, iar după 2 ani de 1,02 mm.

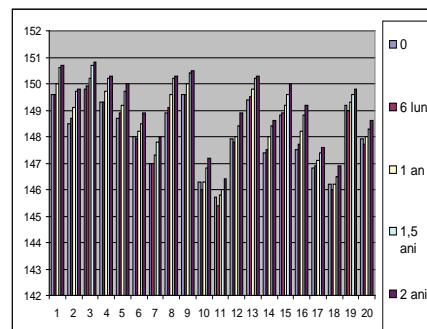


Fig. 1. Valorile măsurate la copiii astmatici între 8 ani şi o zi şi 10 ani

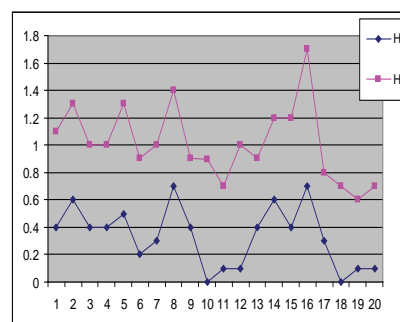


Fig. 2. Hx – valoarea cu care a crescut în primul an  
Hq – valoarea cu care a crescut în doi ani

La grupa 10 ani şi o zi -13 ani: din măsurătorile efectuate evidenţiem o medie a diferenţei de creştere după primul an de 0,55 mm, iar după 2 ani de 0,99 mm.

La grupa 13 ani şi o zi -16 ani: din măsurătorile efectuate evidenţiem o medie a diferenţei de creştere de 0,44 mm în primul an şi de 1,03 mm la doi ani.

La grupa 16 ani şi o zi -19 ani: din valorile măsurate reiese faptul că media diferenţei de creştere este de 0,56 mm în primul an şi de 1,33 mm după doi ani.

**2. Lungimea plantei:** Lot *de studiu* sub 8 ani: din valorile măsurate reiese faptul că media diferenţei este de 0,31 mm în primul an şi 0,60 mm în 2 ani.

La grupa 8 ani şi o zi -10 ani: din valorile măsurate reiese că diferenţa de creştere după primul an a fost de 0,30 mm, iar după doi ani de 0,61 mm.

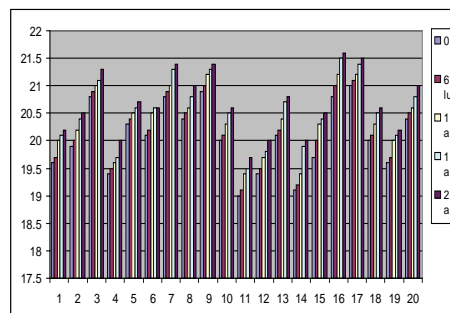


Fig. 3. Valorile măsurate la copiii astmatici între 8 ani şi o zi şi 10 ani

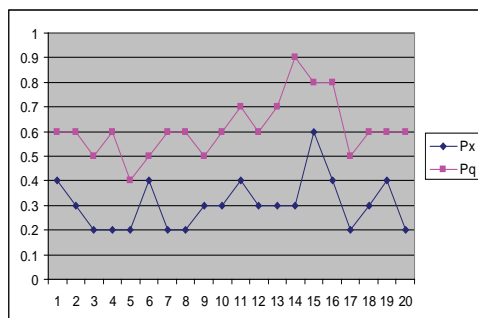


Fig. 4. Px – valoarea cu care a crescut în primul an  
Pq – valoarea cu care a crescut în doi ani

La grupa 10 ani și o zi -13 ani: din valorile măsurate observăm că media diferenței de creștere după primul an a fost de 0,28 mm, iar după doi ani de 0,55 mm.

La grupa 13 ani și o zi -16 ani: din valorile măsurate observăm că media diferenței de creștere după primul an a fost de 0,27 mm, iar după doi ani de 0,51mm.

La grupa 16 ani și o zi -19 ani: din valorile măsurate observăm că media diferenței de creștere în primul an a fost de 0,26 mm, iar după doi ani de 0,49 mm.

La lotul *martor* grupa de vârstă sub 8 ani: din valorile măsurate se poate observa că media diferenței de creștere după primul an a fost de 0,30 mm, iar după doi ani de 0,62 mm.

La grupa 8 ani și o zi -10 ani: valorile măsurate indică o medie a diferenței de creștere după primul an de 0,34 mm, iar după doi ani de 0,67 mm.

La grupa 10 ani și o zi -13 ani: valorile măsurate indică o medie a diferenței de creștere în primul an de 0,31 mm, iar după doi ani de 0,61 mm.

La grupa 13 ani și o zi -16 ani: valorile măsurate conduc spre o medie a diferenței de creștere după primul an de 0,29 mm, iar după doi ani de 0,56 mm.

La grupa 16 ani și o zi -19 ani: valorile măsurate conduc spre o medie a diferenței de creștere după primul an de 0,29 mm, iar după doi ani de 0,53 mm.

**3. Lungimea gambei:** Lot *de studiu* sub 8 ani: valorile măsurate evidențiază o medie a diferenței de 0,47 mm în primul an și 0,84 mm după doi ani.

La grupa 8 ani și o zi -10 ani: se poate observa în urma măsurătorilor efectuate după primul an media diferenței de creștere de 0,41 mm, iar după doi ani de 0,76 mm.

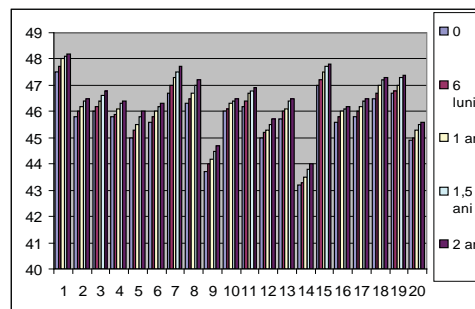


Fig. 5. Valorile măsurate la copiii astmatici între 8 ani și o zi și 10 ani

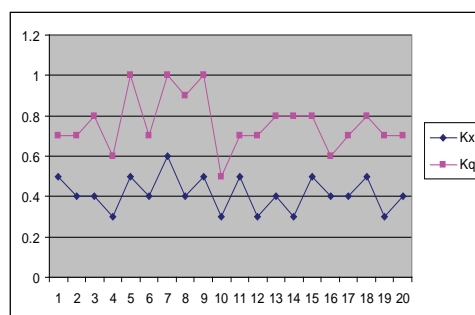


Fig.6. Kx – valoarea cu care a crescut în primul an  
Kq – valoarea cu care a crescut în doi ani

La grupa 10 ani și o zi -13 ani: valorile măsurate evidențiază o medie a diferenței de creștere la un an de 0,42 mm și după doi ani de 0,75 mm.

La grupa 13 ani și o zi -16 ani: valorile măsurate evidențiază o medie a diferenței de creștere în primul an de 0,48 mm, iar după doi ani de 0,82 mm.

La grupa 16 ani și o zi -19 ani: valorile măsurate evidențiază o medie a diferenței de de 0,38 mm la 1an și după 2 ani de 0,70 mm.

Lot *martor* sub 8 ani: se observă din datele măsurate o medie a diferenței de creștere în primul an de 0,50 mm și de 0,88 mm după doi ani.

La grupa 8 ani și o zi -10 ani: valorile obținute evidențiază o medie a diferenței de creștere în anul 1 de 0,43 mm, iar după doi ani de 0,79 mm.

La grupa 10 ani și o zi -13 ani: valorile obținute evidențiază o medie a diferenței de creștere după primul an de 0,45 mm, iar după 2 ani de 0,79 mm.

La grupa 13 ani și o zi -16 ani: valorile obținute evidențiază o medie a diferenței de creștere de 0,52 mm în primul an și de 0,85 mm după doi ani.

La grupa 16 ani și o zi -19 ani: valorile obținute evidențiază o medie a diferenței de creștere de 0,42 mm în primul an și de 0,75mm după doi ani.

**Concluzii**

La înălțime se constată o variație între lotul *martor* și cei cu astm cuprinsă între 0,10 mm și 0,22 mm după primul an și de 0,03 mm și 0,19 mm după doi

ani. La lungimea plantei se constată o variație cuprinsă între 0,01 mm și 0,04 mm după primul an și de 0,02 mm și 0,06 mm după doi ani. La lungimea gambei se constată o variație cuprinsă între 0,02 mm și 0,04 mm după primul an și de 0,03 mm și 0,05 mm după doi ani. Putem afirma că media diferenței de creștere a subiecților luați în studiu ne conduce spre un rezultat care confirmă faptul că rata creșterii la copiii tratați cu corticosteroizi inhalatori în doze mici nu este influențată semnificativ de aceștia.

#### Bibliografie selectivă

1. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct; 102 (4 Pt 1):531-8.
2. Berger WE, Shapiro GG. The use of inhaled corticosteroids for persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Apr; 92(4):387-399; quiz 399-402, 463.
3. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006924, CD007313.
4. Creese KH, Doull IJ. Effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001 Mar;1(2):122-6.
5. Edmonds M. L., Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2002 Aug;40(2):145-54.
6. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Sträter C, Steinkamp G. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial. *VIAPAED Study Group. Pediatr Pulmonol.* 2009 Nov;44(11):1132-42.
7. Gibson PG, Powell H. Initial corticosteroid therapy for asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 Jan;12(1):48-53.
8. Hansel TT. How do we measure the effectiveness of inhaled corticosteroids in clinical studies? *Respir Med.* 2004 Oct;98 Suppl B:S9-15.
9. Hendeles L, Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbations of asthma in children? *J Pediatr.* 2003 Feb;142(2 Suppl):S26-32; discussion S32-3.
10. Högger P. Dose response and therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Jan;9(1):1-8.
11. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? *Eur J Pediatr.* 2008 Jul;167(7):731-6.
12. Miller JL. Inhaled corticosteroids may cause only temporary slowing of growth in children, studies suggest. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Dec 1;57(23):2142, 2149.
13. Murphy KR. Adherence to inhaled corticosteroids: comparison of available therapies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010 Oct;23(5):384-8. Epub 2010 Jun 11.
14. Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids

as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD005307.

15. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD005535.

16. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust.* 2003 Mar 3;178(5):223-5.

17. Price J. The role of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Arch Dis Child.* 2000 Jun;82 Suppl 2:II10-4.

18. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *G.Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):353-66.

19. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1301-11.

20. Shepherd J, Rogers G, Anderson R, Main C, Thompson-Coon J, Hartwell D, Liu Z, Loveman E, Green C, Pitt M, Stein K, Harris P, Frampton GK, Smith M, Takeda A, Price A, Welch K, Somerville M. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. *Health Technol Assess.* 2008 May;12(19):iii-iv, 1-360.

21. Thumerelle C, Santos C, Penel-Capelle D, Pouessel G, Deschildre A. Inhaled corticosteroids in asthma in infants and young children. *Arch Pediatr.* 2002 Aug;9 Suppl 3:390s-395s.

22. Visitsunthorn N, Mounnoi P, Saengsiriwut A, Wacharasindhu SJ. Linear growth of prepubertal asthmatic Thai children receiving long-term inhaled corticosteroids. *Med Assoc Thai.* 2002 Aug;85 Suppl 2:S599-606.

23. Weltman JK. The use of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1999 Jul-Aug;20(4):255-60.

24. Zhang L, Axelsson I, Chung M, Lau J. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics.* 2011 Jan;127(1):129-38. Epub 2010 Dec 6.

#### Rezumat

Corticosteroizii inhalatori (CSI) utilizați în tratamentul de lungă durată la copiii cu astm bronșic pot avea efecte negative asupra creșterii și dezvoltării acestora. Am efectuat studiul pe o perioadă de doi ani, timp în care am măsurat o serie de parametrii antropometrici la intervale de șase luni. Rezultatele obținute nu evidențiază o scădere semnificativă a ratei creșterii la cazurile studiate.

#### Summary

##### Do corticosteroids decrease growth in children with bronchial asthma?

Corticosteroids inhaled (CIS) are used in treatment for long time and asthmatic children can have negative effects on growth and development. We conducted the study over

a period of two years, during which we measured a series of anthropometric parameters at intervals of six months. The results do not indicate a significant decrease in growth rate in the studied cases.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОФЛАВОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

*А.К. Асмолов, Т.А. Рыбак,  
Е.А. Бабурина, Н.А. Герасимова*  
Одесский национальный медицинский  
университет, г. Одесса

Особые надежды на решение проблемы ХОЗЛ связывают с разработкой новых перспективных направлений базисной терапии «цитокин-ассоциированных» воспалительных заболеваний, включающих использование лекарственных средств с антицитокиновой активностью. Необходимо также учитывать, что негативные «пульмогенные» эффекты главного этиологического фактора ХОЗЛ – табакокурения, во многом реализуются через стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов.

**Цель.** Дать научное обоснование целесообразности использования липофлавона для коррекции цитокинового гомеостаза в комплексном лечении тяжелых форм хронического обструктивного заболевания легких у лиц с длительным стажем табакокурения.

Под наблюдением находилось 122 больных ХОЗЛ, разделенных на 3 группы: в 1-ю группу вошли 42 больных ХОЗЛ III степени тяжести, никогда не курившие, во 2-ю группу – 46 больных ХОЗЛ III степени тяжести, имеющие стаж курения более 10 лет. 3-я группа состояла из 34 больных ХОЗЛ III степени тяжести, имеющих стаж курения более 10 лет, в лечебный комплекс которым включался курс липофлавона по 2 флакона (1 флакон (бутылка) содержит 15 мг кверцетина и 550 мг лецитина-стандарта; вспомогательное вещество – лактоза) производства ЗАО «БИОЛЕК» 1 раз в день внутривенно струйно (медленно) в 20 мл физиологического раствора (предварительно нагретого до 37-39°C) 3 раза. Контролем для 3-й группы больных являлись больные 2-й группы, не получавших инъекции липофлавона.

Нами установлено, что повышение уровней IL-1 $\beta$  в системном кровотоке является общей ха-

актерной чертой течения ХОЗЛ III степени тяжести: у больных 1-й группы уровень IL-1 $\beta$  повышен на 61,4 % ( $p < 0,001$ ), у больных 2-й группы – на 87,5 % ( $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ). Обращает на себя внимание, что у больных с длительным стажем табакокурения (2-я группа) уровень цитокина статистически значимо выше, чем у некурящих больных (1-я группа). Уровень провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  (ассоциированного с реализацией цитокин-опосредованной NF- $\kappa$ B-зависимой хронизацией воспалительного процесса в бронхах и последующей деформацией бронхиального дерева при ХОЗЛ) у больных 1-й группы повышен на 50,5 % ( $p < 0,001$ ), у больных 2-й группы – на 75,5 %, ( $p$  и  $p_1 < 0,001$ ).

Таким образом, нами установлено, что длительный стаж курения является фактором риска возрастания системного цитокинового потенциала у больных ХОЗЛ III степени тяжести, что рассматривается как важный патогенетический механизм хронизации и прогрессирования НВЗЛ.

При поступлении в стационар уровень IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в системном кровотоке у больных 2-й и 3-й групп существенно не отличается. Обнаружено также, что под влиянием комплексной терапии (в которую не входили препараты с доказанным антицитокинным действием) у больных 2-й группы показатели IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  статистически значимо не меняются, а у больных 3-й группы, получавших курс инъекций липофлавона, уровни IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  снижаются соответственно на 25,8 % ( $p < 0,001$ ) и 17,4 % ( $p < 0,001$ ).

Указанные изменения лабораторных показателей сопровождались позитивной клинической симптоматикой: уменьшением одышки, кашля и проявлений гипокинетического типа центральной гемодинамики, а также облегчением отделения мокроты и/или снижение ее суточного объема.

Таким образом, доказана клиническая эффективность использования липофлавона для коррекции уровней провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у больных ХОЗЛ с длительным стажем курения.

## USAGE OF LIPOFLAVON IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

*A. K. Asmolov, T. A. Ribak, E. A. Baburina,  
N.A. Gerasimova*

Odessa National Medical University, Odessa

Settlement of COPD problem is associated with the development of new perspective ways of basic therapy “cytokine-associated” inflammatory diseases,

including the using of drugs with anticytokine activity. It is necessary to take into account that negative "pulmogenic" effects of the main etiological factor of COPD - smoking is largely realized through the stimulation of synthesis of proinflammatory cytokines.

**The aim of investigation:** to motivate an expediency of lipoflavon application in the complex treatment of severe forms of chronic obstructive pulmonary disease in individuals with long period of smoking for the correction of cytokine homeostasis.

We observed 122 patients with COPD, who were divided into 3 groups: group 1 included 42 patients with COPD of III degree of severity, never smoked, the 2nd group - 46 patients with COPD of III degree of severity who had smoking history of more than 10 years. The third group consisted of 34 patients with COPD of III degree of severity who had smoking history of more than 10 years and in their complex treatment was included lipoflavon by 2 bottles (1 bottle contains 15 mg of quercetin and 550 mg of lecithin-standard; auxiliary substance - lactose), produced by "Biolek" 1 per day intravenously (slowly) in 20 ml isotonic solution (prewarmed to 37- 39 C) 3 times. The patients in group 2 who did not receive lipoflavon injections were a control for group 3 patients .

We found that increase of IL-1 $\beta$  level in the systemic circulation is a common feature of clinical course COPD of III degree of severity: IL-1 $\beta$  level increased by 61.4% ( $p < 0.001$ ) in patients of group 1 and by 87.5% in patients of group 2 ( $p < 0.001$ ,  $p_1 < 0.001$ ). It is noteworthy that in patients with a long period of smoking (group 2), cytokine levels were significantly higher than in nonsmoking patients (group 1). The level of proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$  (associated with the realization of the cytokine-mediated NF- $\kappa$ B-dependent change to chronic inflammatory process in the bronchi and the deformation of bronchial tree in COPD) increased by 50.5% ( $p < 0.001$ ) in patients of group 1 and by 75.5% in patients of group 2 ( $p$  and  $p_1 < 0.001$ ).

Thus we have shown that long period of smoking is a risk factor for increasing systemic cytokine potential in patients with COPD of III degree of severity that is considered as an important pathogenetic mechanism for change of nonspecific inflammatory lung disease to chronic and progressive.

IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in the systemic circulation did not differ in patients with 2nd and 3rd groups at admission to hospital. It was also found that under the influence of the patients treatment (which did not include drugs with proved anticytokine action) in group 2 indicators IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were not significantly changed and in patients of group 3 who received a course of lipoflavon injections the levels of

IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  decreased by 25.8% ( $p < 0.001$ ) and 17.4% ( $p < 0.001$ ) correspondingly.

These laboratory parameters changes were accompanied by positive clinical symptoms: a decrease of dyspnea, cough, and manifestations of hypokinetic type of central hemodynamics, and facilitating sputum discharge and /or reduction of its daily volume.

Thus we have proved the clinical efficacy of lipoflavon for correct levels of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in patients with COPD who had a long period of smoking.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

*А.К. Асмолов, В.Д. Смоквин,  
Я.В. Беседа*

Одесский национальный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии,  
Одесса

Основной причиной селекции мультирезистентного туберкулеза является использование в интенсивной фазе менее 4 противотуберкулезных препаратов и неполном использовании рекомендуемых патогенетических средств. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в Украине мультирезистентный туберкулез встречается у 16% впервые выявленных больных и у 44% больных с повторным туберкулезным процессом. При туберкулезе поражаются все органы и системы организма больного с выраженными функциональными нарушениями. Наиболее чувствительны к туберкулезной интоксикации сердечно-сосудистая, бронхолегочная, иммунная, эндокринная, кроветворная, мочеполовая и нервная системы. Лечение таких больных представляет очень сложную проблему, особенно в настоящее время, когда много больных поражены устойчивыми к противотуберкулезным препаратам штаммами возбудителя туберкулеза, часто на фоне ВИЧ инфицированности. С целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом в стандартную схему лечения, по разработанной нами методике, мы ввели препараты серии «Биотроф», которые обладают свойствами улучшающими процессы регенерации, ранозаживления, кроветворения, нормализующие функцию органов и систем.



Для усиления первой фазы лечения был применен полиоксидоний (водорастворимое производное гетероцепных алифатических полиаминов – данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам), обладающий выраженной иммуномодулирующей активностью и дезинтоксикационными свойствами. Больные в количестве 61 человек были разделены по требованию доказательной медицины на 2 группы (33 чел. - исследуемая и 28 - контрольная). Проведен динамический комплекс исследований до и в процессе лечения. Общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, функциональные пробы печени (билирубин, аминотрансферазы, тимоловая проба,  $\beta$  - липопропротеиды); анализ мокроты на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) и определение чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам; специальные биохимические исследования: общая протеолитическая активность крови, ингибиторы протеаз, лизоцим, элстаза.

Иммунологические исследования: иммуноглобулины класса А, уровень CD 3+ лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком проценте негативации мокроты, более ранних сроках заживления деструкций, незначительном количестве побочных реакций, значительном улучшении изученных показателей с малыми остаточными изменениями в легких, небольшом проценте развития резистентных штаммов МБТ.

#### **PATHOGENETIC ASPECTS OF PREVENTIVE MAINTENANCE OF DEVELOPMENT OF THE MULTIRESTANT TUBERCULOSIS**

**A.K. Asmolov, V. D. Smokvin, J.V. Beseda**

The Odessa national medical university, chair of phthisiopulmonology,  
Odessa

Principal cause of selection of multiresistant tuberculosis is used in an intensive phase less than 4 antitubercular preparations and incomplete use of recommended pathogenetic means. By World Health Organization estimations in Ukraine the multiresistant tuberculosis meets at 16 % for the first time the revealed patients and at 44 % of patients repeated tubercular process. At tuberculosis all bodies and systems of an organism of the patient with the expressed functional infringements are surprised. Cardiovascular, bronchopulmonary, immune, endocrine, hematopoietic, urinogenital and nervous systems are most sensitive to a tubercular intoxication. Treatment of such patients represents very much a challenge, especially now when many

patients are amazed steady against antitubercular preparations strains the tuberculosis activator, is frequent against a AIDS infection. For the purpose of increase of efficiency of treatment sick of tuberculosis in the standard scheme of treatment, by the technique developed by us, we have entered preparations of a series "Biotrof" which possess properties improving regeneration processes, wound healing, hematopoiesis, normalising function of bodies and systems.

To strengthening of the first phase of treatment has been applied polyoxidonium (water-soluble derivative heterochain aliphatic polyamines - the given class of connections has no analogues in the world both on structure, and on properties), possessing expressed immunomodulatory activity and disintoxicational properties. Patients in number of 61 persons have been divided on request of demonstrative medicine into 2 groups (33 people - investigated and 28 - control). The dynamic complex of researches to and in the course of treatment is spent. Obshcheklinichesky researches: the general analysis of blood, the general analysis of urine, functional tests of a liver (bilirubin, aminotransferase, thymol test,  $\beta$  - липопропротеиды); the analysis sputum on presence mycobacteria a tuberculosis (МБТ) and definition of sensitivity МБТ to antitubercular preparations; special biochemical researches: the general proteolytic activity of blood, protease inhibitors, lysozyme, ellastaza.

Immunologicheskyy researches: Antibodies of a class and, level of CD3 + lymphocytes. The obtained data testifies to high enough percent negativistic sputum, earlier terms of healing destructions, insignificant quantity of collateral reactions, considerable improvement of the studied indicators with small residual changes in lungs, small percent of development resistant МБТ strains.

#### **ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ТИРОИДНОЙ ЛИНИИ НА АКТИВНОСТЬ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В БРОНХИАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ**

**Е. Шнома**

Одесский национальный медицинский университет

Гнойно-некротические заболевания нижних дыхательных путей продолжают оставаться актуальной проблемой современной пульмонологии

и требуют продолжения поиска новых эффективных путей дифференцированной терапии, регламентации показаний к своевременному хирургическому лечению, действенных профилактических мер. Перспективы решения проблемы ХОЗЛ в последнее десятилетие нередко связывают с продолжением научного поиска по изучению патогенетической роли дисбаланса функциональной интеграции гормонов тироидной линии с другими основными гомеостатическими системами, что открывает новые пути дифференцированной терапии данной группы заболеваний.

**Цель.** Дать научное обоснование целесообразности использования и оценить клиническую эффективность заместительной терапии гормонами щитовидной железы в комплексном лечении вторичного хронического бронхита у больных гнойно-некротическими формами хронических неспецифических заболеваний легких в фазе обострения.

Объектом исследования явились 112 больных, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХОЗЛ) и разделенных на 3 группы. В 1-ю группу вошли 42 больных ХОЗЛ (7 больных хроническим абсцессом легкого, 10 больных бронхоэктатической болезнью, 2 больных кистозной болезнью легких, 18 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с физиологическим уровнем секреции тироидных гормонов, течение которых характеризовалось наличием вторичного хронического бронхита (ХБ); во 2-ю – 38 больных ХОЗЛ (9 больных хроническим абсцессом легкого, 9 больных бронхоэктатической болезнью, 2 больных кистозной болезнью легких, 13 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ и сниженным уровнем секреции  $T_3$ ; в 3-ю группу – 32 больных ХОЗЛ (4 больных хроническим абсцессом легкого, 5 больных бронхоэктатической болезнью, 1 больной кистозной болезнью легких, 17 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ и сниженным уровнем секреции гормонов щитовидной железы, в лечебный комплекс которым включалась заместительная терапия трийодтиронином. Контролем служила группа из 18 здоровых доноров.

Установлено, что у больных 2-й и 3-й групп системный дефицит  $T_3$  сочетается со снижением функциональной активности иммуноцитов – снижением, концентрации  $T_3$  и  $T_4$  в тканях слизистой оболочки бронхов, а также показателя ПТЛ (поглощение несвязанной формы тироксина лимфоцитами).

Обнаружено, что процесс потребления не связанной с белком формы тироксина является тимус-зависимым: в инкубационной экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином показатель ПТЛ статистически значимо возрастает. При этом тимус-опосредованное возрастание ПТЛ реализуется только у больных с исходно (до постановки эксперимента) сниженным системным уровнем  $T_3$ .

У больных с гнойно-некротическими формами ХОЗЛ и синдромом низкого трийодтиронина доказано существование системы гормональной (тироксин-опосредованной) стимуляции тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Использование заместительной терапии тироидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета у больных с гнойно-деструктивными формами ХОЗЛ патофизиологически обосновано.

#### **THE INFLUENCE THYROID HORMONES ON PROCESSES REPARATIVE ACTIVITY IN BRONCHIAL EPITHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

**E. Shpota**

Odessa national medical university

The purulent destruction forms of the lower respiratory ways continue to remain the actual problem modern pulmonology and require the continuations of searching for the new effective ways of the differentiated therapy, regulation of the evidences to well-timed surgical treatment, effective preventive measures. The future decision of the chronic obstructive lung disease problem in the last ten years we often involve with continuation of scientific searching for study pathogenic role of the functional integration thyroid hormones with other main homeostatic system that opens the new ways differentiated therapy. It gives the new ways of the treatment.

Science reasons expediency: give the scientific motivation to expediency of the using and value clinical efficiency therapy with thyroid hormones in complex treatment of the secondary chronic bronchitis in patients with purulent destruction forms of the chronic obstructive lung disease in phase of the intensification.

The objects of the study were 112 patients with, chronic obstructive lung disease (COLD) and divided into 3 groups. The 1-st: 42 patients with (7 patients with chronic abscesses, 10 patients with bronchiectasia, 2 patients with cystosis, 18 patients with chronic purulent

bronchitises and 5 patients with cyst of the lung) with physiological level of the thyroid hormones secretions with secondary chronic bronchitis (CB); the 2-d - patients with (9 patients with chronic abscesses, 9 patients with bronchiectasia, 2 patients with cystosis, 13 patients with chronic purulent bronchitises and 5 patients with cyst of the lung) with secondary CB and reduced level to secretions T3. in 3-d group - 32 patients with (4 patients with chronic abscesses, 5 patients with bronchiectasia, 1 patient with cystosis, 17 patients with chronic purulent bronchitises and 5 patients with cyst of the lung) with secondary CB and reduced level of the thyroid hormones, in their treatment substitution thyroid therapy was included. The control group was 18 donors.

It was established that patients in 2-d and 3-d groups had system deficit T3 with reduction of the functional activity immunocytes - a reduction of concentrations T3 and T4 in tissues of the mucosa of the bronchi, as well as factor ATL (the absorption of the unbounded form thyroxine by lymphocytes).

It was discovered that process of the consumption didn't connected with protein of the thyroxine is thimic-dependent: in incubation experimental model with reincubation of the cells with thymaline factor ATL statistical significant increased. Herewith thimic-mediated growth ATL was realized only beside patients with (before stating the experiment) reduced system level of the T3.

In patients with purulent destruction forms of the chronic obstructive lung disease and syndrome low triiodthyronin syndrome was proved existence of the hormone system (thyroxine-mediated) stimulation thimic-dependent functional activity of T-cell immunity. It was motivated using substitution thyroid therapy for mediated to activation of the cellular immunity in patients with purulent destruction forms of the chronic obstructive lung disease.

### ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*А.А. Мухин, Н.Н. Недлинська, Р.Е. Сухин,  
Л.В. Чечель, В.Я. Клягин, В.А. Ячник*  
ГУ Национальный институт фтизиатрии и  
пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН,  
Украина

**Цель.** Сравнить эффективность и безопасность комбинированной терапии β-лактамам в

сочетании с макролидом и монотерапией респираторным фторхинолоном при лечении больных негоспитальной пневмонией (НП) в условиях терапевтического стационара.

Работа была выполнена за средства госбюджета.

Для решения задач исследования обследовали и пролечили 67 больных НП. Мужчин было 76,1%. Возраст колебался от 18 до 73 лет, средний возраст –  $(31,3 \pm 3,4)$  года.

Состояние пациентов и клинические признаки НП оценивали до назначения антибиотика, через 72 ч, на 7-й, 10-й и 15-й день от начала лечения. Определяли температуру тела, частоту дыхания, степень выраженности одышки и цианоза, оценивали характер кашля, мокроты, данные перкуссии и аускультации, клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (определяли уровень билирубина, креатинина, активность трансаминаз, содержание мочевины), а также рентгенологическое обследование.

Больные НП 1-й группы ( $n = 32$ ) получали комбинацию амоксицилину / клавуланата (Аугментин, ГлаксоСмитКляйн, Великобритания) сначала внутривенно в дозе 1,2 г 3 раза в сутки в течение 3-5 суток, а затем перорально в дозе 1000 мг 2 раза в сутки (ступенчатая терапия) в сочетании с пероральным приемом азитромицина (Сумамед, Pliva, Словения) в дозе 500 мг 1 раза в сутки в течение 3 суток.

Пациенты 2-й группы ( $n = 35$ ) получали монотерапию левофлоксацином (Лефлоцин, «ЮРИЯ-ФАРМ», Украина) сначала внутривенно в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 - 5 суток, а затем перорально (Леволет, Dr. Reddy's, Индия) в дозе 500 мг 1 раз в сутки.

Длительность антибиотикотерапии составила 7 – 10 дней.

Применение ступенчатой терапии левофлоксацином по сравнению с комбинацией амоксицилин / клавуланат и азитромицин является одинаково эффективным. Выбор схемы лечения зависит от данных анамнеза – применение антибактериальных препаратов за последние 6 мес., наличие известных аллергических реакций.

**APPLICATION OF VARIOUS SCHEMES OF ANTIBIOTIC FOR TREATING PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

**O.O. Mukhin, N.M. Nedlinska, R.E. Sukhin, L.V. Chechel, V.Ya. Kliagin, V.A. Yachnyk**

State Institution "National Institute of tuberculosis and pulmonology n.a. F.G. Yanovsky, AMS of Ukraine"

**Purpose.** To compare the efficacy and safety of combination therapy with  $\beta$ -lactams in combination with macrolides in respiratory fluoroquinolone monotherapy in the treatment of patients with community-acquired pneumonia (CAP) in a therapeutic hospital.

The work was done at the expense of state budget.

To solve the aims of research were examined and treated 67 patients with the CAP. Men was 76.1%. Age ranged from 18 to 73years, average age -  $(31,3 \pm 3,4)$  years.

Patients and clinical features of CAP evaluated to antibiotics, after 72hours, 7 th, 10 th and 15 th day of treatment. Measured body temperature, respiratory rate, severity of dyspnea and cyanosis, evaluated the nature of cough, sputum, percussion and auscultation data, clinical blood tests and urine tests, biochemical blood (measured levels of bilirubin, creatinine, transaminase activity, urea), and X-ray examination.

Patients of the 1 st groupe (n = 32) received a combination of amoxicillin / clavulanate (AUGMENTIN, GlaxoSmithKline, UK) initially intravenously at a dose of 1.2 g 3 times daily for 3-5 days and then orally at a dose of 1000 mg 2 twice daily (step therapy) in combination with oral azithromycin (Sumamed, Pliva, Slovenia) at a dose of 500 mg once a day for 3 days.

Patients of group 2 (n = 35) received monotherapy – levofloxacin (Leflotsyn, "Yuri-Farm", Ukraine) first intravenous dose of 500 mg 1 time a day for 3 - 5 days and then orally (Levolet, Dr. Reddy's, India) at a dose of 500 mg once per day.

Duration of antibiotic therapy was 7 - 10 days.

Application of levofloxacin therapy compared with the combination amoxicillin / clavulanate and azithromycin are equally effective. Selection of treatment depends on the data history - the use of antimicrobials for the last 6 months, the presence of known allergic reactions.

**ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*С.Н. Демидик, Е.В. Чалая*

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

Циклоферон - низкомолекулярный индуктор интерферонов.

**Цель.** Изучить влияние циклоферона на концентрацию интерферона-гамма (INF-  $\gamma$ ) и интерлейкина 4 (IL-4) в крови у больных туберкулезом.

Обследовано 279 человек, из них 45 здоровых, 32 пациента - с ограниченными формами (ОФ) туберкулеза, 202 пациента - с распространенными формами (РФ). Они рандомизированы на основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). 65 пациентов ГС получали только химиотерапию. 137 пациентов ОГ на фоне химиотерапии получали циклоферон.

Установлено, что значимых различий в исходной концентрации INF- $\gamma$  в крови при ОФ туберкулеза и у здоровых не выявлено. В то же время при РФ, напротив его содержание было в 1,2 раза ниже, чем у здоровых ( $p=0,02$ ). Одновременно при РФ уровень INF- $\gamma$  в сыворотке оказался в 1,9 раза ниже, в сравнении с пациентами имеющими ограниченный процесс ( $p=0,006$ ). Это явилось основанием, для назначения циклоферона, как индуктора интерферонов пациентам с РФ туберкулеза.

При оценке исходного уровня IL-4 в крови выявлено, что при ОФ исходная концентрация IL-4 в 6,5 раза ниже, чем у здоровых ( $p=0,0002$ ), а при РФ – лишь в 1,6 раза ниже ( $p=0,01$ ). Установлена зависимость исходного уровня IL-4 от распространенности туберкулезного процесса в легких, где его уровень у больных с РФ был в 4 раза выше, чем у пациентов с ОФ ( $p=0,001$ ).

При сравнительной оценке концентрации INF- $\gamma$  до и после 2-х месяцев лечения у пациентов ОГ и ГС установлены различные темпы его роста. Через 2 месяца его уровень в ОГ значительно вырос ( $p=0,004$ ), а в ГС достоверных различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Через 2 месяца терапии средние показатели концентрации IL-4 как в ОГ, так и в ГС при исходно одинаковом значении снижаются синхронно и незначительно.

Полученные результаты об исходном низком уровне INF-  $\gamma$  и относительно высокой (в сравнении с ОФ) концентрации IL-4 указывают на наличие выраженного дисбаланса между Th1- и

Th2-типами иммунного ответа у пациентов с РФ туберкулеза легких. Применение циклоферона в лечении больных с РФ туберкулеза легких привело к значимому повышению концентрации INF- $\gamma$  и снижению уровня IL-4. Это позволяет активировать Th1-иммунный ответ, нивелируя имевшийся дисбаланс.

**INFLUENCE CYCLOFERON ON  
CONCENTRATION OF CYTOKINES  
IN PATIENTS WITH PULMONARY  
TUBERCULOSIS.**

**S. Demidik, E. Chalaya**

The Grodno state medical university, Belarus

Cycloferon is low molecular weight inducer of the interferon synthesis.

**Goal.** To investigate the influence of Cycloferon on the concentration of interferon-gamma (INF -  $\gamma$ ) and interleukin 4 (IL-4) in blood serum in patients with pulmonary tuberculosis.

279 persons are examined: 45 healthy persons, 32 patients with small forms (SF) of tuberculosis and 202 patients with widespread forms (WF) of lung tuberculosis were randomized on the main group (MG) and comparison group (CG). 65 patients of MG received ant tubercular chemotherapy only. 137 patients MG were treated with Cycloferon and ant tubercular drugs.

Significant difference in initial INF -  $\gamma$  concentration in serum in patients with SF of tuberculosis and at healthy it is not revealed. At

the same time INF -  $\gamma$  level was in 1,2 times more low in patients with WF than at healthy ( $p=0,02$ ). Simultaneously INF -  $\gamma$  concentration in this patients has appeared in 1,9 times lower than in patients having the limited process ( $p=0,006$ ). It was the indication to administration of Cycloferon, as inducer of the interferon to patients with widespread forms of pulmonary tuberculosis.

Analysis of initial level IL-4 in blood serum revealed that in SF initial concentration IL-4 in 6,5 times lower, than at healthy ( $p=0,0002$ ), and in SF - only in 1,6 times lower ( $p=0,01$ ). Dependence of initial level IL-4 from prevalence of tubercular process in lungs where is established: its level in patients with WF was in 4 times above, than in patients with SF ( $p=0,001$ ).

At a comparative estimation of INF -  $\gamma$  concentration after 2 months of treatment in patients MG and CG various rates of its growth are established. In 2 months its level in MG has significantly increased ( $p=0,004$ ), and in CG statistically significant difference is not revealed ( $p> 0,05$ ). After 2 months of therapy medians of IL-4 concentration both in MG, and in CG at initially identical value decrease synchronously and slightly.

**Conclusions.** The received result testifies the severe disbalance between Th1 - and Th2-types of the immune response in patients with WF of pulmonary tuberculosis. Using of Cycloferon in treatment of patients with WF of tuberculosis increases INF -  $\gamma$  concentration significantly and decreases IL-4 level and allows activating the Th1-immune response.

## IV. MATERIAL DIDACTIC

### CONCEPȚIA INTERNAȚIONALĂ ÎN MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI ÎN CONDIȚIILE EPIDEMIOLOGICE CONTEMPORANE

*N. Nalivaico*

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chişinău

La sfârşitul secolului XX tuberculoza continuă să rămână o maladie răspândită și este o problemă prioritară a sănătății publice [32, 34]. Incidența înaltă a tuberculozei dictează necesitatea intensificării activităților antituberculoase ca parte componentă prioritară a asistenței medicale primare. Păstrarea răspândirii și afectării înalte a populației în țările în curs de dezvoltare, creșterea incidenței într-un șir de țări cu nivel înalt de dezvoltare a economiei naționale necesită o atenție sporită problemelor tuberculozei ca o problemă prioritară după importanța sa sistemului sănătății la nivel internațional [34].

Menținerea incidenței înalte a tuberculozei și a mortalității din cauza tuberculozei în țările în curs de dezvoltare, creșterea incidenței în țările Europei de Vest și SUA era motivată de răspîndirea infecției HIV și incidenței SIDA. Este un paralelism în răspîndirea infecției HIV și tuberculoză. Într-un șir de regioane a lumii situația epidemiologică a tuberculozei s-a agravat în legătură cu răspîndirea înaltă a infecției HIV. O influență negativă are și agravarea condițiilor de trai, intensificarea proceselor de migrare, scăderea intensității activităților de control a tuberculozei în lumea întreagă. În aceste condiții, și în primul rînd, alimentarea insuficientă, prezența unui nivel înalt de infectări populației, mărirea numărului contingentelor de populație cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză, posibil mărirea incidenței din contul reactivării endogene și înmulțirii populației bacteriene, care se află într-o stare persistentă în focarele vechi de tuberculoză [32].

Totuși, în ultimii ani mai frecvent se dezvoltă tuberculoza condiționată de superinfecție în rezultatul infectării repetate, preponderent la persoanele, care se află în contact cu bolnavii baciliferi, inclusiv eliminatori cu micobacterii rezistente la preparatele antituberculoase. Eliminarea de către bolnavii baciliferi rezistente la preparatele antituberculoase se atestă în caz de ineficacitate a tratamentului, evoluție cronică a procesului tuberculos. Eliminarea micobacteriilor

rezistente pot fi la bolnavii cu tuberculoză, tratați cu chimiopreparate cu efect bun, dar la care s-a dezvoltat recidiva procesului tuberculos. La pacienții primari cu tuberculoză, care nu s-au tratat anterior cu preparate antituberculoase chmiorezistența micobacteriei tuberculozei poate apărea în cadrul infectării cu micobacterii a tuberculozei chmiorezistente și dezvoltarea tuberculozei pe cale exogenă. Numărul bolnavilor cu chmiorezistență primară crește în multe țări ale lumii.

Astfel, în ultimii ani s-a stabilit, că tuberculoza la maturi poate apărea în rezultatul reactivării endogene a sechelelor de tuberculoză, preponderent la persoanele din grupa de risc sporit de îmbolnăvire, dar și prin mecanismul superinfecției exogene. Numărul bolnavilor cu tuberculoză evolutivă pe cale exogenă are o tendință de creștere și depinde de rezervuarul infecției destul de mare din cauza pacienților nedepistați cu forme de tuberculoză epidemiologic periculoase și o altă categorie de bolnavi baciliferi cu forme cronice, deasemenea cu tuberculoză recidivantă, care se află la evidență dispensarială.

În legătură cu mărirea numărului de bolnavi cu tuberculoză evolutivă pe calea superinfecției exogene a apărut problema de a lărgi numărul contactilor din gupa a IV-a a evidenței de dispanser și verificarea noțiunii de „focar de tuberculoză”. Rezervuarul enorm de infecție, incidența și mortalitatea înaltă a tuberculozei necesită de urgență studierea epidemiologiei tuberculozei, atât la nivel regional, cât și la nivel național în comparație cu alte teritorii.

O deosebită importanță au cercetările pericolului epidemiologic și infectarea populației, deasemenea mecanismele reactivării endogene a tuberculozei, și anume în condițiile imunodificitelui, prezența maladiilor asociate și alte cauze, care creează un risc înalt de îmbolnăvire.

Cercetările științifice și clinice, tehnologiile în condițiile patomorfozei contemporane noi au permis considerabil perfectarea diagnosticării tuberculozei și optimizarea eficacității tratamentului [33, 35, 31]. În condițiile mecanismului exogen al tuberculozei evlutive o sarcină primordială este păstrarea și fortificarea serviciului de ftiziopneumologie ca o parte componentă a asistenței medicale specializată. Sarcina primordială este fortificarea și optimizarea tuturor componentelor activității de dispanser, și în primul rînd în grupele de risc sporit de îmbolnăvire, între populația migrantă și focarele de tuberculoză.

Tuberculoza în condițiile actuale continuă să prezinte un pericol serios sănătății populației în toată lumea. În anul 1993 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a anunțat tuberculoza problemă globală a sănătății publice [22], în anul 1994 formulat strategia DOTS de luptă contra tuberculozei [11]. Mai târziu OMS a publicat strategia desfășurată a luptei efective cu tuberculoza, care a cuprins aspecte tehnice, de management, sociale, politice [28] ca răspuns la o situație deosebit de alarmantă, care s-a creat datorită maștabului răspândirii tuberculozei în lume și în primul rând în țările Europei de Est, Baltice și Comunitatea Statelor Independente [36]. În țările Europei de Vest și Centrale incidența tuberculozei se micșorează, dar în Țările Europei de Est, povara acestei maladii rămâne încă la un nivel înalt și continuă să se mărească [19,13].

Controlul efectiv al tuberculozei presupune o îmbinare fructuoasă a strategiei combaterii tuberculozei aprobate la nivel internațional și asigurarea tuturor măsurilor pentru menținerea și fortificarea activităților pentru sănătatea publică, prevenire și depistare oportună, tratamentul efectiv al acestei maladii. Pentru a obține un succes optimal al acestor activități este necesar să fie implicate toate structurile asistenței medicale sistemului de sănătate responsabile pentru controlul tuberculozei [29]. Astfel, ca regulă, diagnosticul și tratamentul tuberculozei este înfăptuit de specialiștii serviciului de ftiziopneumologie. Totodată, cadrele asistenței medicale primare, care primele vin în contact cu persoana bolnavă, sunt responsabili pentru identificarea oportună și dirijarea către specialist tuturor pacienților cu semne sugestive la tuberculoză. Anume acestor responsabilități ale serviciului de asistență medicală primară este atribuit un rol important în controlul tuberculozei, deoarece depistarea tardivă a bolnavilor cu tuberculoză prezintă un pericol epidemiologic pentru societate și cadrele medicale la care se adresează acești pacienți [2, 27].

Evaluarea integrală a recomandărilor din practica mondială la etapa actuală în depistarea și diagnosticul tuberculozei ne permite să stabilim tendințele prioritare în strategia depistării și diagnosticării tuberculozei în condițiile actuale a situației epidemiologice. Astfel, caracterul recomandărilor în depistarea tuberculozei în mare măsură depinde de nivelul răspândirii tuberculozei, nivelul de dezvoltare a sistemului sănătății, prezența serviciului specializat antituberculos, nivelul de viață și cheltuielile statului pentru sistemul de sănătate pe cap de locuitor [2].

În strategia internațională „Sop TB Strategy”, susținută de OMS și Uniunea Internațională de combatere a tuberculozei și bolilor pulmonare recomandă diagnosticarea tuturor bolnavilor cu tuberculoză

pulmonară preponderent prin metoda microbiologică [29]. Această strategie este orientată la persoanele cu semne sugestive la tuberculoză, care se adresează la lucrătorii medicali și se examinează sputa la BAAR, apoi cultura, și sensibilitatea la preparatele antituberculoase. Această recomandare presupune fortificarea serviciului microbiologic în depistarea tuberculozei cu rezultatele pozitive și negative ale bacterioscopiei sputei, examinarea sensibilității la preparate antituberculoase și controlul tratamentului. Pentru depistarea bolnavilor cu tuberculoză din rândurile persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire se recomandă identificarea lor printre persoanele contacte. Examenul radiologic are un rol important în stabilirea diagnozei tuberculozei în caz dacă nu este clar rezultatul examenului microbiologic [6, 29]. Deasemenea examenele radiologice sunt aplicate în calitate de screening la tuberculoză la anumite pături de populație cu risc sporit de îmbolnăvire.

Recomandările OMS servesc drept bază pentru pregătirea programelor naționale în controlul tuberculozei și reglementarea metodicii depistării tuberculozei între populația diferitor țări. În țările cu nivel înalt de răspândire a tuberculozei activitățile de control ale tuberculozei sunt orientate la depistarea preponderent formelor bacilifere de tuberculoză și măsuri de tratament efectiv pentru a întrerupe lanțul infecției. Iar în țările cu nivel scăzut de răspândire a tuberculozei este o atenție deosebită depistării tuberculozei între populația cu risc sporit de îmbolnăvire, activităților de iradicare a tuberculozei, depistarea și tratamentul formelor latente a bolii [27, 36].

O situație similară este în SUA, Canada și Marea Britanie referitor situația epidemiologică a tuberculozei, care se referă la țările cu o „povară” a tuberculozei scăzută, care înregistrează preponderent între imigranți sau din păturile social defavorizate a populației. Astfel, conform informației Centrelor de control și profilaxie a tuberculozei, necătfind la scăderea esențială a indicatorilor epidemiometrici în ultimii ani, în SUA continuă să se păstreze un rezervuar mare de infecție [27,29,36]. În legătură cu aceasta activitățile de control sunt orientate la depistarea și tratamentul infecției tuberculoase latente pentru a preveni trecerea infecției latente în tuberculoză activă. Standardele de diagnosticare și clasificare a tuberculozei sunt determinate de strategiile pentru pacienții din păturile de populație cu risc înalt și minor de îmbolnăvire din punct de vedere epidemiologiei tuberculozei și tehnologiilor noi în acest domeniu [1, 36].

Scopul primordial al SUA în controlul tuberculozei de comun cu poziția Asociației toracale americane, Centrelor de control și profilaxie a tuberculozei, Asociației infecționiștilor din America este micșora-

rea incidenței și letalității tuberculozei prin prevenirea transmiterii infecției *M.tuberculosis* de la pacienții baciliferi persoanelor neinfectate și preîntâmpinarea progresării infecției latente în tuberculoză activă între persoanele infectate cu *M.tuberculosis*.

Unul din pricipiile de bază în controlul tuberculozei în SUA este depistarea precoce, diagnosticul bazat pe dovezi și informarea pacienților depistați cu tuberculoză. Cadrele asistenței medicale primare întreprind măsuri enorme în depistarea precoce a pacienților cu tuberculoză permanent informează organele sistemului sănătății responsabile de controlul tuberculozei și pentru asigurarea unui plan corect în tratamentul acestei categorii de pacienți. Odeosebită atenție este acordată persoanelor din contact apropiat cu pacienții baciliferi, și altor persoane infecție tuberculoasă latentă cu un risc sporit de îmbolnăvire și asigurarea tratamentului antituberculos în corespundere cu regimurile standardizate. Toate recomandările contemporane sunt elaborate și argumentate în conformitate cu baza de dovezi și îndeplinirea necondiționată a lor.

În Marea Britanie, conform recomandărilor clinice anului 2006, pacientul cu tuberculoză este apreciat ca un centru a întregului sistem de activități antituberculoase, acest fenomen presupune satisfacția pacientului, necesitățile individuale, o informație adecvată, o compleanță în relațiile pacientului cu cadrele medicale în diagnosticarea și tratamentul acestor bolnavi [15]. Această tactică aplicată în Marea Britanie are particularitățile sale în controlul tuberculozei și este recunoscută și susținută de OMS, comunitatea internațională în implementarea strategică a standardelor internaționale în controlul tuberculozei în lume [25] și Hartia pacienților cu tuberculoză [30], unde sunt accentuate posibilitățile pacienților în diagnosticul și tratamentul lor.

Problema calității controlului tuberculozei în aceste țări reflectă importanța organizării corecte depistării și diagnosticării tuberculozei, deasemenea și problemel strigente, complexitatea activităților anti-tuberculoase cu antrenarea mai multor participanți.

Problemele de bază includ un șir de aspecte, care sunt legate de: adresări tergiversate după asistența medicală, sau nu au acces la ea; depistare și diagnosticare tardivă, care contribuie la inițierea întârziată a tratamentului, ar putea să fie din cauză, că medicul clinicist nu poate identifica la timp tuberculoza. Acest fenomen ar putea prelungi perioada contagiozității pacienților baciliferi, ar putea duce la deces; declararea tardivă a cazului de tuberculoză duce la organizarea întârziată a activităților adecvate antituberculoase; insuccese în efectuarea tratamentului și finisarea tratamentului antituberculos standardizat în legătură

cu necomplianța pacienților, motivația lor inefficientă; tratamente incorecte, care nu corespund regimurilor chimioterapeutice recomandate; efectuarea tardivă a măsurilor de profaxie tuberculozei între copii, mai frecvent din cauza declarării tardive a tuberculozei la maturi și examinării contactilor; neajunsuri în ancheta epidemiologică, identificarea contactilor, deasemenea probleme de reacționare promptă la izbucnirea focului de tuberculoză [1, 2, 5, 15, 30].

Recomandările SUA, Canadei și din Marea Britanie [1, 5, 15] cu certitudine determină rolul și responsabilitățile în managementul tuberculozei: organelor de conducere a sistemului sănătății la diferite nivele; cliniciștilor din sectorul public și privat; medicilor licențiați, care înfăptuiesc examinări de screening între imigranți, persoanelor care se adresează pentru cetățenie, locul permanent de trai și alte servicii; centrelor de asistență medicală primară; spitalurilor; centrelor academice și organizațiilor medicale profesionale; ONG; instituțiilor sistemului penitenciar.

Recomandările de bază privitor la depistarea și conduita pacienților cu tuberculoză includ un șir de activități din momentul când diagnosticul tuberculozei este suspectat prima dată și se finalizează cu momentul încheierii tratamentului antituberculos. În absoluta majoritate pacienții cu simptome sugestive la tuberculoză se adresează la instituțiile de asistență medicală primară și secții de asistență medicală urgentă, cadrele cărora necesită să cunoască și identifice aceste persoane suspecte la tuberculoză [28].

Strategia depistării și diagnosticării tuberculozei în programele naționale evaluate principial nu se deosebește. Dar în diagnosticarea tuberculozei sistemului respirator în Marea Britanie [15] este recomandată radiografia organelor toracelui, în caz de depistare a modificărilor pulmonare se examinează sputa la BAAR, examenul cultural. Depistarea și diagnosticarea tuberculozei extrarespiratorii prevede metode noi cu tehnologie performantă pentru confirmarea bacteriologică, sunt propuse secheme concrete pentru examinarea pacienților cu tuberculoză extrarespiratorie cu diferită localizare. Toate aceste investigații sunt accesibile și se efectuează în instituțiile medicale de profil general, dar din momentul confirmării diagnosticului tuberculozei pacientul este imediat transferat în instituții medicale specializate antituberculoase. Serviciul de fiziologie include în sine asistente medicale cu o pregătire specială, cadre medicale pentru asistență medicală la domiciliu.

În SUA [1] au fost elaborate recomandări speciale după scenarii, în care pot nimeri medicii din rețeaua asistenței medicale primare la examinarea pacienților cu semne sugestive la tuberculoză. Totodată cadrele din rețeaua asistenței medicale primare sunt orientate la depistarea tuberculozei din rîndurile populației, care



se adresează sinestătător. Depistarea activă în aceste țări la persoanele, care nu se adresează după asistență medicală se efectuează în cadrul examinării contactilor cu bolnavii de tuberculoză și între persoanele infectate cu MBT. Depistarea activă a bolavilor cu tuberculoză se efectuează prin screening radiologic organelor toracelui tuturor celibatarilor și/sau persoanelor cu semne sugestive la tuberculoză, ar putea să fie și o motivație pentru complianța acestor persoane. Cadrele medicale la rândul său sunt orientate la perfectarea permanentă a cunoștințelor, metodelor de depistare, tratamentului și măsurilor de prevenție, integrarea tuturor activităților între serviciul de asistență medicală primară, serviciul de fiziopneumologie, asistența socială, voluntari, care lucrează cu celibatarii.

Un loc important în recomandările Asociației Toracale Americane, Centrelor de control și profilaxie a bolnavilor în SUA se referă la depistarea, tratamentul și prevenirea infecției tuberculoase latente. La nivelul fiecărui stat este recomandată evaluarea situației pentru determinarea grupelor de populație cu risc sporit de îmbolnăvire în teritoriile administrative. La nivel federal sunt determinate grupele de bază și propuse căile de soluționare în controlul tuberculozei.

Depistarea și profilaxia tuberculozei la copii și adolescenți presupune în primul rând depistarea, diagnosticarea și tratamentul bolnavilor maturi cu tuberculoză. Identificarea contactilor cu bolnavul de tuberculoză este foarte important în depistarea, controlul și prevenirea tuberculozei la copii [1, 2].

Analizând recomandările organizațiilor internaționale de frunte și programele naționale din SUA, Canada și Marea Britanie cu certitudine menționăm, că Controlul efectiv al tuberculozei în primul rând se bazează pe managementul corect al acestui proces, care include activități importante cum ar fi nivelul de educație cultural-socială, cultura sanitară a populației, accesibilitatea la asistența medico-sanitară, corectitudinea repartizării responsabilităților și resurselor între structurile de diferite niveluri a sistemului sănătății [29, 30, 36]. Nivelul scăzut de răspândire a tuberculozei în SUA, Canada și Marea Britanie, în cadrul activităților antituberculoase întreprinse permite de apreciat efective recomandările privind depistarea și diagnosticarea tuberculozei, adoptate în aceste țări, care în principiu corespund cu strategia internațională „Stop TB Strategy” susținută de OMS și le dezvoltă în corespundere cu specificul și posibilitățile acestor țări. În deosebi, mai frecvent se aplică metodele examenului radiologic în cadrul investigațiilor de screening în depistarea tuberculozei la anumite păături sociale.

„Stop TB Strategy”, lansată în anul 2006, se bazează pe strategia DOTS și îi sporește realiză-

rile, care prin obiectivele noi permite accesul universal la tratamentul de înaltă calitate și individualizat spre pacient și la serviciile de protecție contra TB/HIV, prevenirea TB MDR [17]. Conform acestui program pacienții considerați mai infecțioși, cu sputa pozitivă, constituie obiectul principal al controlului tuberculozei, inclusiv depistarea, monitorizarea contactilor și controlul infecției. În scopul aplicării strategiei noi „Stop TB Strategy”, Planul Global au impus revizuirea ediției a treia a „Ghidului pentru programele naționale: Tratamentul tuberculozei”, publicat în 2003 [21,23]. În ediția a IV-a a „Ghidului” au fost fondate recomandările pe dovezi de calitate pe valorile pacienților și pe raportul cost beneficiu [17,21,23,16,6,4,18,9,11,12], unde este specificat faptul, că toți pacienții „ au dreptul la acces liber și echitabil la tratamentul tuberculozei, din momentul diagnosticării până la finalizarea tratamentului [16].

Pentru a înlocui Categoriile I-IV, ediția a IV-a clasifică pacienții (și regimurile standard de tratament pentru fiecare grup) conform probabilității existenței rezistenței la droguri. Rezistența medicamentoasă este un factor critic pentru succesul tratamentului, iar tratamentul anterior al tuberculozei conferă un risc mai mare [6,4].

Această ediție folosește aceleași grupuri de înregistrare a pacienților ca și cele utilizate pentru evidență și raportare, care diferențiază pacienții noi de cei care au primit anterior tratament (7). Grupurile de înregistrare pentru pacienții tratați anterior se bazează pe rezultatele tratamentului pe care l-au primit deja: eșec, recidivă sau abandon de tratament.

Ediția a patra cuprinde diagnosticul și tratamentul aflat al infecției HIV, cât și al TB-MDR și astfel ar trebui să contribuie la realizarea accesului universal la un sistem de îngrijire de înaltă calitate a TB-MDR și a HIV promovat de Strategia Stop TB [12,24].

În ceea ce privește diagnosticarea HIV, această ediție prezintă ultimele recomandări ale OMS privind testarea HIV a tuturor persoanelor care au fost diagnosticate sau sunt suspecte de TB pentru toate tipurile de epidemie HIV (nivel scăzut concentrat sau generalizat) [9].

Ediția nouă include și recomandările recente ale OMS de efectuare a testelor de sensibilitate la începutul terapiei tuberculozei la toate persoanele care trăiesc cu HIV [10], precum și recomandări privind calendarul și tipul regimului terapiei antiretrovirale (ARV) [20].

Realizările noi în TB-MDR, de asemenea, au contribuit la necesitatea revizuirii. Conform principiului accesului universal la diagnosticarea și tratamentul TB-MDR, planul de răspuns TB-MDR și TB-XDR (chimiorezistența extinsă) din 2007-2008 [22,11] în-

deamnă la diagnosticarea și tratamentul TB-MDR în toate țările până la 2015.

În condițiile în care există finanțare din partea partenerilor internaționali, lipsa fondurilor pentru tratamentul TB-MDR nu mai este un argument acceptabil pentru a indica un regim de retratament cu medicamente de prima linie timp de 8 luni (anterior numit „Categorია a II-a de tratament”) pacienților cu o probabilitate înaltă de MDR. Acest regim este ineficient în tratamentul TB-MDR și poate doar amplifica drogrezistența [6,7].

În țările cu o acoperire insuficientă cu DOTS ar putea exista condiții potrivite pentru un proiect-pilot în MDR, care, odată creat, ar putea oferi un model și un imbold pentru extinderea programului DOTS. În majoritatea țărilor, totuși, condițiile pentru inițierea unui component MDR în PNCT este sistemul DOTS bine pus la punct în întreaga țară [12,24].

Această strategie poate fi aplicată și în alte țări, unde suferinzi de tuberculoză au acces la asistența medico-sanitară, deasemenea la resursele necesare pentru stabilirea diagnozei corecte; de țările unde este atinsă o eficacitate înaltă a tratamentului antituberculos și care au o sistemă antituberculoasă bine organizată, bazată pe date științific argumentate [36].

### Concluzie

Analizând recomandările organizațiilor internaționale de frunte și programele naționale din SUA, Canada și Marea Britanie cu certitudine menționăm, că controlul efectiv al tuberculozei în primul rînd se bazează pe managementul corect al acestui proces. Activitățile antituberculoase întrprinse privind depistarea și diagnosticarea tuberculozei, adoptate în aceste țări, în principiu corespund cu strategia internațională „Stop TB Strategy” susținută de OMS. Această strategie poate fi aplicată și în alte țări, care au o sistemă antituberculoasă bine organizată, bazată pe date științific argumentate.

### Bibliografie selectivă

1. American Thoracic Society Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – Vol. 161. – P.1376 – 1395.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States// *Am.J.Respir. Crit. Care Med* – 2005. – Vol.172. - P. 1169 – 1227. Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).
3. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/202.297; <http://www.who.int/gtb/dots/2002-297.html>, accessed 25 September 2003).
4. Aziz MA et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project 6. on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*, 2006, 368:2142–2154.

5. Canadian Lung Association/Canadian Thoracic Society, Government of Canada Canadian Tuberculosis Standards (5<sup>th</sup> edition). – 2000. – 253 p.

6. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545

7. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line 13. drugs for failures of standard treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:607–608.

8. Framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO/TB/94.179; [http://whglidboc.who.int/hg/1994WHO\\_TB\\_94.179.pdf](http://whglidboc.who.int/hg/1994WHO_TB_94.179.pdf), accessed 25 September 2003).

9. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities8. . Geneva, World Health Organization, 2007.

10. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

11. Guyatt GH et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and 14. strength of recommendations. *British Medical Journal*, 2008, 336:924–926.

12. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)15. , 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.

13. 102. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy WHO//*Bull.Wid Hlth Org.*-2001.-Vol.79, N1.-p. 71-75.

14. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR TB: policy 12. statement. Geneva, World Health Organization, 2008 (available at: [www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf)).

15. National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline 33 Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. – London, 2006. – 66 p.

16. Patients’ charter for tuberculosis care: patients’ rights and responsibilities4. . Geneva, World Care Council, 2006 (available at: [www.who.int/tb/publications/2006/patients\\_charter.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2006/patients_charter.pdf)).

17. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO’s new stop TB strategy. 1. *Lancet*, 2006, 367:952–955.

18. Revised TB recording and reporting forms and registers – version 20067. . Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; available at: [www.who.int/tb/dots/r\\_and\\_r\\_forms/en/index.html](http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/en/index.html)).

19. Surveillance of Tuberculosis in Europe – Euro TB (In KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Report on tuberculosis cases notified in 2000. Saint –Maurice, Institute de Veille Sanitaire.

20. Settings: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2006.

21. The global plan to stop TB, 2006–20152. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).

22. The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).

23. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes 3., 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

24. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).

25. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for Tuberculosis Care (ISTC) – The Hague, 2006.

26. World Health Assembly. Tuberculosis programme. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHA46.36).

27. World Health Organization. Tuberculosis case detection, treatment and monitoring questions and answers (2nd edition) – Geneva, 2004 – 331 p.

28. World Health Organization Regional Office Europe: The Brief Guide on TB Control for Primary Health Care Providers. Copenhagen. World Health Organization, 2004. – 54 p. (EUR/04/5049265).

29. World Health Organization: Stop TB Strategy. World Health Organization – Geneva, 2006 – 24 p. (WHO/HTM/TB/2006.360).

30. World Health Organization. The Patients' Charter for Tuberculosis Care, 2006.

30. Баронова В.С., Одинец В.С., Акинина С.А. Особенности течения туберкулеза, не распознанного при жизни больного. / Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2011 №4 (IX съезд фтизиатров России) с.49-50.

31. Наумов В.И., Шайхаев А.Я., Токаев К.В. / Хирургическая тактика в условиях современного течения туберкулеза легких. Русский медицинский журнал/том 6, № 17 с. 1143-1145.

32. Хоменко А.Г. Туберкулез как международная и национальная проблема. / Проблемы туберкулеза №2 1994 с. 2 – 4.

33. Хоменко А. Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза/ Русский медицинский журнал/ том 6, № 17 с. 1126-1128.

34. Хоменко А. Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России/ Русский медицинский журнал/том 6, № 17 с. 1121-1125.

35. Чуканов В.И. / Основные принципы лечения больных туберкулезом. Русский медицинский журнал/ том 6, № 17 с. 1138-1142.

36. Юрасова Е.Д., Демикова О.В., Пунга В.В. Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных эпидемических условиях. // Туберкулез и болезни легких - 2010 - № 9. – с. 3 – 7.

### Rezumat

A fost efectuată sinteza unor programe naționale și recomandărilor organizațiilor internaționale în controlul tuberculozei cu scopul aprecierii la etapa actuală a experienței și practicii internaționale în depistarea și diagnosticarea tuberculozei. Au fost evidențiate cele mai raționale strategii în depistarea și diagnosticarea tuberculozei, care

contribuie de a menține la un nivel inferior răspândirea tuberculozei, a fost determinată corelația cu strategia internațională „Stop TB Strategy”, susținută de Organizația Mondială a Sănătății

### Summary

#### The International concept in the management of tuberculosis in contemporary epidemiological conditions

It was made an analytical review of the national guidelines and recommendations of leading international organizations in the control of tuberculosis in order to define the currently available advanced international experience and practice in detecting and diagnosing tuberculosis. The most rational strategies for the detection and diagnosis of tuberculosis, which assisted in maintaining the low tuberculosis prevalence rates, were singled out; it was determined the correlation with the international strategy “Stop Tuberculosis strategy” sponsored by the World Health Organization.

## HEPATOPROTECTOARELE ȘI HEPATOTOXICITATEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE

*N. Bacinschi, V. Ghicavii*

USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra farmacologie și farmacologie clinică,  
Chișinău

În țările economic dezvoltate afecțiunile medicamentoase ale ficatului (AMF) ocupă un loc considerabil în structura morbidității și mortalității populației. Din milioanele de substanțe chimice cunoscute se utilizează peste 63000 dintre care 55000 ca medicamente ce prezintă pericol pentru om. Anual peste 1 mln de persoane suferă de efectele adverse ale farmacoterapiei dintre care 180000 decedează cu un prejudiciu economic de 136 mln. dolari. Frecvența AMF nu este cunoscută, dar se estimează de la 0,1 până la 13,9 la 100000 populație. Mai frecvent aceasta se determină în baza informațiilor separate deoarece nu există studii farmacoepidemiologice ample în acest aspect. Conform datelor literaturii mondiale în structura maladiilor acute și cronice ale ficatului AMF constituie de la 0,7 până la 20%. Printre cele mai frecvente medicamente hepatotoxice se menționează: paracetamolul, preparatele antituberculoase, antitumorale și antivirale, anabolizantele steroidiene, androgenii, estrogenii, statinele, anticoagulantele cumarinice, fenotiazinele, amiodarona, carbamazepina, fenitoina, acidul valproic, eritromicina, sulfamidele, co-trimo-

xazolul, nitrofurantoina, fluconazolul, ketoconazolul, metimazolul, propiltiouracilul, fluoxetina, acarboza, halotanul, orlistatul etc. [17, 18, 24].

Afecțiunile medicamentoase ale ficatului induse de preparatele antituberculoase constituie o cauză substanțială a micșorării dozelor și diminuării eficacității tratamentului, precum și o pondere importantă în morbiditatea și mortalitatea populației. Creșterea asimptomatică a activității transaminazelor este o manifestare comună a tratamentului antituberculos, iar hepatotoxicitatea ce nu a fost recunoscută la timp și/sau nu s-a suspendat tratamentul la timp poate fi fatală. Reacțiile adverse ale preparatelor antituberculoase, de rând cu diminuarea eficacității tratamentului, reduc complianța pacienților la el, iar aceasta va fi crucială pentru bolnavii cu formele active de tuberculoză pentru un tratament de durată. În aceste cazuri poate fi necesară trecerea la preparatele de linia a doua, care uneori pot da un răspuns suboptimal [2, 8, 9, 15, 16, 19, 21, 23].

La baza aprecierii gradului de hepatotoxicitate a medicamentelor în studiile și trialurile clinice se folosesc criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) după care evidențiază în dependență de activitatea alaninaminotransferazei (ALAT): gradul I (minim) – ALAT sub 2,5 norme (51-125 U/L); gradul II (mic) – ALAT între 2,5 -5 norme (126-250 U/L); gradul III (moderat) – ALAT între 5-10 norme (251-500 U/L); gradul IV (sever) – ALAT peste 10 norme (peste 500 U/L) [15].

Hepatotoxicitatea este cea mai frecventă și importantă reacție adversă a preparatelor antituberculoase, îndeosebi în cazul polichimioterapiei. Incidența AMF induse de acestea variază de la 2% la 47% [2, 9, 15, 19, 21, 23]. Aceasta este determinată de faptul că cel mai frecvent se aplică terapia combinată, iar date despre hepatotoxicitatea fiecărui preparat antituberculos sunt limitate, fiind studiate preponderent în cercetări experimentale. O incidență mai mare se constată în țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia, America de Sud și alte regiuni din cauza epidemiilor de tuberculoză. În același timp în țările dezvoltate creșterea numărului cazurilor de tuberculoză și incidenței afecțiunilor hepatice induse de preparatele antituberculoase se datorează erei terapiei imunosupresive [9].

Meta-analiza hepatotoxicității preparatelor antituberculoase a demonstrat o incidență de 1,1% la administrarea rifampicinei, 1,6% - a isoniazidei și 2,6% la utilizarea simultană a isoniazidei și rifampicinei. Concomitent s-a constatat un potențial hepatotoxic major la asocierea pirazinamidei în diferite regime cu o dependență de doză a preparatului [16].

Hepatita medicamentoasă, îndusă de isoniazidă se poate constata la 21 din 1000 de pacienți, care în 5-10% poate fi cauza decesului. Riscul hepatotoxici-

tății isoniazidei constituie 0,3% la pacienții până la 30 de ani și crește la 2 % la cei peste 50 de ani. Creșterea activității ALAT se poate constata la 10-30% bolnavi în primele 10 săptămâni de tratament, iar perioada latentă a hepatitei poate varia de la 1 săptămână la 6 luni și mai mult (în mediu 8-12 săptămâni). Isoniazida, în cazul monoterapiei, poate fi responsabilă de creșterea activității transaminazelor la 0,5% pacienți, în timp ce profilaxia cu rifampicină poate fi responsabilă de hepatotoxicitate la 1-2 % bolnavi. Pirazinamida în dozele de 40-70 mg/kg a demonstrat o incidență majoră a hepatotoxicității din care cauză actualmente sunt recomandate doze de 20-30 mg/kg care au micșorat semnificativ incidența reacțiilor adverse din partea ficatului [9, 15].

**Patogeneza hepatotoxicității.** Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase se presupune că ar fi dependentă de doză, îndeosebi isoniazidă, rifampicină și pirazinamidă, deși nu s-a relatat cu certitudine corelația dintre nivelul plasmatic și incidența leziunilor hepatice. Hipersensibilitatea ar putea fi implicată în unele cazuri de hepatite, în special la pacienții care prezintă concomitent prurit, febră, artralgie și eozinofilie. S-a raportat că alterarea statusului antioxidant cu intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor pot fi rezultatul dezvoltării stresului oxidativ la utilizarea isoniazidei și rifampicinei. Un mecanism aditiv sau sinergic al hepatotoxicității isoniazidei și rifampicinei poate fi inducerea enzimelor hepatice cu creșterea acumulării metaboliților toxici. Hepatitele induse de preparatele antituberculoase de asemenea pot fi determinate de fenotipul acetilator, precum și de polimorfismul genetic, inclusiv a citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutation-S-transferazei și a complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele) [16].

Mecanismele hepatotoxicității preparatelor antituberculoase nu sunt pe deplin elucidate. Majoritatea preparatelor antituberculoase sunt liposolubile, iar eliminarea lor trebuie să fie urmată de o biotransformare în metaboliți hidrosolubili. În cadrul fazei I are loc oxidarea sau demetilarea prin intermediul citocromului P-450 cu formarea unor metaboliți intermediari toxici. Aceștea urmează ca în faza a II-a să se supună glucurono- sau sulfoconjugării cu transformarea în metaboliți netoxici. O parte din metaboliții intermediari pot fi inactivați prin glutation (GSH) cu participarea glutation-S-transferazei (GST). În eliminarea preparatelor și/sau metaboliților lor pot juca un rol important transportorii (de exemplu, glicoproteina P etc.) și receptorii nucleari (de exemplu, receptorii X-pregnani etc.) care asigură faza a III-a de metabolizare [2, 15, 16, 19, 21].

Preparatul antituberculos după gradul hepatotoxicității se divizează în: remedii cu potențial mare

(isoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul para-aminosalicilic) și mic sau foarte mic (streptomycină, canamicina, amikacina, capreomicina, etambutol, ofloxacină, levofloxacină, ciprofloxacina, cicloserina).

**Isoniazida.** Se consideră că hepatotoxicitatea este de tip idiosincrazic, care nu depinde de proprietățile farmacologice ale preparatului. La pacienții susceptibili ea poate fi determinată și de doză. În același timp nu s-a constatat ca hepatotoxicitatea isoniazidei să fie rezultatul unei hipersensibilități sau o reacție alergică, dar cel mai probabil ea este cauzată de metabolizării ei [15].

Metabolizarea isoniazidei are loc cu participarea N-acetiltransferazei tip 2 (NAT2), amidazei și citocromului P-450 – CYP 2E1. Calea predominantă de metabolizare este acetilarea prin intermediul NAT2 cu formarea acetilisoniazidei. Isoniazida și acetilisoniazida pot fi hidrolizate sub acțiunea amidazei în hidrazină și acetilhidrazină respectiv și acid izonicotinic. La rândul său acetilhidrazina poate fi hidrolizată în hidrazină, iar ultima poate fi acetilată (cu participarea NAT2) în acetilhidrazină. Ultima, de asemenea, sub influența NAT2 se transformă în diacetilhidrazină. Hidrazina, deși inițial se presupunea că acetilisoniazida, se consideră principalul metabolit toxic al isoniazidei, iar formarea ei depinde de coraportul activității NAT2 și amidazei (15,19). Studiile recente au demonstrat că hidrazina prin oxidare poate forma un șir de metaboliți reactivi (hidrozone, radicali nitrogeni, diazene etc.) ce de asemenea pot fi responsabili de hepatotoxicitate [2,15].

Metabolismul isoniazidei este, în mare parte, determinat de polimorfismul genetic al NAT2. S-a constatat că acetilatorii lenți sunt mai susceptibili de a dezvolta AMF, iar acestea sunt mai frecvent și mai grave ca la acetilatorii rapizi (51,2% versus 25%). În acest caz la acetilatorii lenți o parte mai considerabilă a isoniazidei se metabolizează prin intermediul amidazei, iar acetilhidrazina acumulată de asemenea este hidrolizată în hidrazină [15,19].

De asemenea s-a constatat o corelație între polimorfismul genetic al NAT2, parametrii farmacocinetici și parametrii de laborator (AlAT, AsAT, FA, GGTP) în cazul tratamentului zilnic și intermitent. Astfel, la acetilatorii lenți deja peste o lună de tratament se depista o majorare a activității transaminazelor, îndeosebi AlAT, care continua să crească la 2 luni. Concomitent s-a remarcat că la utilizarea zilnică a preparatelor antituberculoase activitatea enzimelor creștea mai semnificativ decât în cazul regimului intermitent. Și în aceste condiții hiperfermentemia era mai marcată la acetilatorii lenți. Aceste date prezintă un interes deosebit prin prizma medicinei personali-

zate cu argumentarea dozelor și regimului de dozare [19].

Studiile clinice de asemenea au demonstrat că riscul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase crește în cazul depistării în ser a anticorpilor către antigenii hepatitelor virale B și C, prezenței maladiilor tubului digestiv, HIV/SIDA, infecțiilor virale respiratorii. Astfel, heterogenitatea genetică după viteza N-acetilării determină sensibilitatea la preparat, iar variantele ei – micșorarea eficacității (acetilatorii rapizi) și idiosincrazia și reacțiile adverse (acetilatorii lenți). În aceste condiții, având datele fenotipului acetilării și genotipul NAT2, se poate cu o mare probabilitate de a prognoza și frecvența, și viteza de dezvoltare și gravitatea AMF [19, 21,23].

Studiile de genetică umană au demonstrat că CYP 2E1 este implicat în hepatotoxicitate preparatelor antituberculoase, și în primul rând a isoniazidei. Astfel, creșterea activității CYP 2E1 este responsabilă de o producere mai marcată a metaboliților hepatotoxici. Cercetările experimentale au remarcat că isoniazida și hidrazina induc CYP 2E1. În același timp isoniazida a diminuat activitatea CYP 1A2, 2A6, 2C19 și 3A4, iar CYP 1A2 determină inactivarea hidrazinei. Datele expuse sugerează ipoteza că isoniazida prin inducția (CYP 2E1) sau supresia (CYP 1A2, 2A6, 2C19, 3A4) enzimelor citocromului P-450 poate crește propria hepatotoxicitate [3,15].

Un rol important în hepatotoxicitatea isoniazidei îl poate avea și stresul oxidativ [3, 15]. Administrarea isoniazidei sau hidrazinei la șobolani s-a soldat cu diminuarea nivelului GSH, activității GST, superoxid-dismutazei, catalazei. Utilizarea în aceste condiții a N-acetilcisteinei (donator de grupe SH ce intensifică trecerea glutatoniului oxidat (GSSG) în cel redus (GSH)) a demonstrat un efect hepatoprotector la animalele tratate cu isoniazidă și rifampicină. S-a depistat că pacienții tratați cu preparate antituberculoase prezintă un nivel redus de GSH și crescut de dialdehidă malonică (DAM), parametru ce demonstrează dezvoltarea stresului oxidativ. Deși studiile in vitro au relevat că hepatotoxicitatea indusă de isoniazidă nu corelează direct cu depleția GSH, se consideră că aceasta reflectă perturbările metabolismului produsele intermediare ce cauzează toxicitatea [11, 14,15].

Hidrazina, ca metabolit toxic al isoniazidei, induce hepatotoxicitatea datorită stresului oxidativ prin creșterea nivelului speciilor reactive ale oxigenului și formarea proteinelor carbonilice. De asemenea metabolitul intensifică formarea endogenă de peroxid de hidrogen care rezultă o lezare a membranei lizozomale, prăbușirea potențialului membranar al mitocondriilor și dezvoltarea unui proces inflamator [11].

În studiile in vitro s-a constatat că hepatocitele

umane sunt mai sensibile la acțiunea toxică a isoniazidei decât cele de șobolan la concentrațiile ce se constată la administrarea preparatului în cadrul tratamentului tuberculozei. Hepatotoxicitatea preparatului se manifestă prin micșorarea viabilității hepatocitelor, nivelului GSH și secreției albuminei. În aceste condiții rifampicina a potențat hepatotoxicitatea isoniazidei doar în cultura de hepatocite umane fără a o influența în cea de șobolani. Acest efect al rifampicinei se datorează activării CYP 2E1 [12].

**Rifampicina.** Calea principală de metabolizare este dezacetilarea cu transformarea în dezacetilrifampicină și hidroliza separată la 3-formil rifampicină. Mecanismul hepatotoxicității nu este cunoscut. Rifampicina poate produce disfuncție hepatocelulară în termenele precoce ale tratamentului care se rezolvă la suspendarea preparatului. Nu este evidentă prezența unui metabolit toxic [15].

Rifampicina este un potențial inductor al citocromului P-450 în ficat și intestin cu intensificarea metabolismului mai multor compuși. Utilizarea concomitentă a rifampicinei cu isoniazida este asociată cu creșterea hepatotoxicității derivatului hidrazinic prin hidroliza acestuia și producerea hidrazinei, îndeosebi la acetilatorii lenți [12, 15, 16].

Rifampicina de asemenea crește nivelul plasmatic al preparatelor antiretrovirale cu majorarea riscului hepatotoxicității [15].

**Pirazinamida.** Pirazinamida este convertită în acid pirazinoic și ulterior oxidată la acid 5-hidroxipirazinoic cu participarea xantinoxidazei. Nu s-a constatat modificarea perioadei de înjumătățire a preparatului pe parcursul tratamentului ce indică despre absența inducției enzimelor în metabolismul pirazinamidei. Nu este clar dacă în instalarea hepatotoxicității este implicată pirazinamida sau metabolitul său. Studiile pe șobolani au arătat că pirazinamida inhibă activitatea citocromului P-450 (2B, 2C, 2E1, 3A), însă aceste date nu au fost confirmate pe ribozomii hepatici la om [15].

Tratamentul profilactic al tuberculozei latente timp de 2 luni cu rifampicină și pirazinamidă s-a dovedit a prezenta o hepatotoxicitate mai frecventă și mai gravă (8-13% în comparație cu 1-4%) față de utilizarea timp de 6 luni a isoniazidei, precum și în cazul tratamentului standard (isoniazidă, rifampicină, pirazinamidă) al tuberculozei active. Un șir de autori presupun că cauza primară ar fi pirazinamida. Se consideră că în cazul tratamentului tuberculozei latente pacienții ingerează o cantitate mai mare de alcool ca în tratamentul standard, ce crește riscul hepatotoxicității. Se relatează că isoniazida ar micșora hepatotoxicitatea rifampicinei și pirazinamidei, dar nu e clar mecanismul [7, 15, 16].

**Factorii de risc.** În diferite regiuni ale globului s-au depistat variați factori de risc ce explică și incidența diferită a afecțiunilor medicamentoase ale ficatului induse de preparatele antituberculoase. Printre factorii de risc se enumără: vârsta înaintată (peste 60 de ani), sexul feminin, indexul mic al masei corporale sau malnutriția (micșorarea clearanceului și creșterea nivelului plasmatic), formele extinse de tuberculoză, modificările fluxului hepatic, maladiile ficatului (hepatitele virale etc.), diabetul zaharat, hipoproteinemia și hipoalbuminemia (modificarea cuplării sau distribuției), maladiile asociate (HIV/SIDA etc.), factorii genetici, pacineții cu transplant de organe și terapia imunosupresivă, utilizarea concomitentă a altor medicamente (paracetamol, anticonvulsivante etc.) [2, 8, 9, 13, 15, 16].

Un studiu prospectiv al incidenței reacțiilor hepatotoxice induse de preparatele antituberculoase a demonstrat o frecvență de 18,2% la pacineții cu factorii de risc în comparație cu 5,8% la cei fără aceștea. În același timp o hepatotoxicitate severă (AlAT peste 10 norme) s-a constatat la 6,9% din bolnavii cu factori de risc versus 0,4% fără aceștea.

Pacineții cu HIV/SIDA prezintă un risc crescut al hepatotoxicității preparatelor antituberculoase prin alterarea activității căilor oxidative. E cunoscut că inhibitorii non-nucleozidici (nevirapina, didanozina, stavudina etc.) și inhibitorii proteazei (ritonavir, indinavir, sacvinavir etc.) posedă hepatotoxicitate riscul căreia crește în cazul coinfecției cu tuberculoză (de la 2% la 18%).

Pacienții cu maladii hepatice preexistente prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea reacțiilor hepatotoxice în cazul tratamentului cu preparatele antituberculoase. Hepatitele virale B și C cresc de circa 3-5 ori riscul infectării cu tuberculoză și dezvoltării hepatotoxicității [9, 15, 16].

Printre factorii genetici e necesar de menționat polimorfismul genetic al NAT2, tipurile homozigote ale CYP 2E1 și GST, receptorilor X-pregnani (PXR) ce induc activitatea CYP 3A4 [15, 16].

Alcoolismul reprezintă un factor de risc crescut al hepatotoxicității preparatelor antituberculoase datorită inducției enzimelor, și în primul rând al CYP 2E1.

Studiul prospectiv de cohortă a demonstrat că administrarea concomitentă a ranitidinei, metotrexatului, metildopei, co-trimoxazolului, pioglitazonei, anticonvulsivantelor, acetaminofenului și statinelor prezintă factori de risc în potențierea hepatotoxicității preparatelor antituberculoase [8].

**Managementul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase** include: monitorizarea simptomelor clinice (icter, greață, vomă etc.); evitarea alcoolului; monitorizarea funcțiilor hepatice (activității

transaminazelor, fosfatazei alcaline, nivelului bilirubinei etc.), îndeosebi la persoanele cu factori de risc [15, 16]. Societatea Toracică Americană a elaborat managementul monitorizării funcțiilor ficatului pe parcursul tratamentului cu preparate antituberculoase (schema 1).

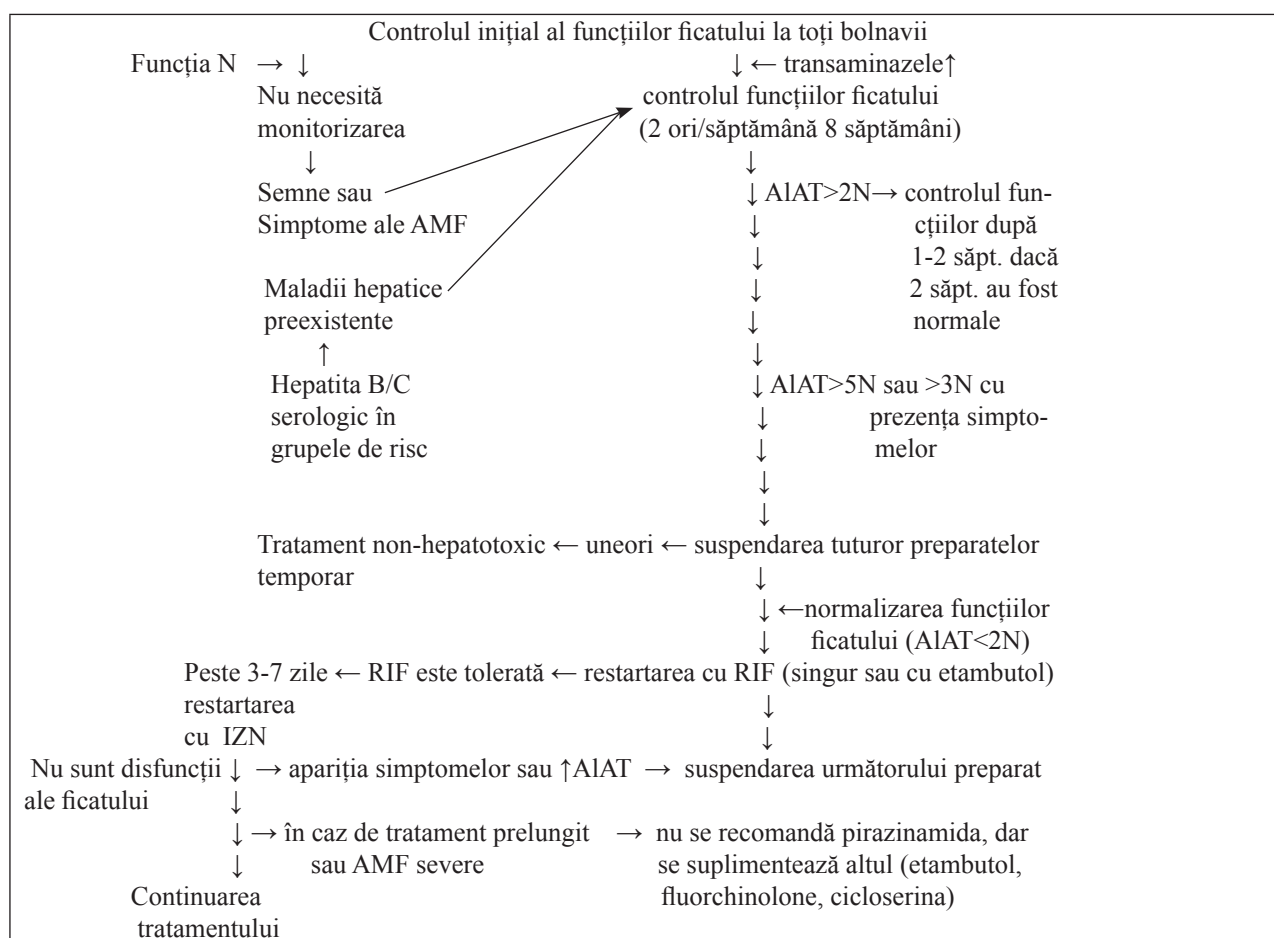
**Tratamentul hepatopatiilor.** Actualmente, reieșind din medicina bazată pe dovezi, nu există un tratament specific. Excepție poate face utilizarea unor antagoniști (antidoturi) în afecțiunea medicamentoasă a ficatului indusă de paracetamol (N-acetilcisteina), preparatele fierului (deferoxamina), oxidanți (antioxidanții, silimarina) etc. [18].

În cazul apariției primelor simptome clinice ale AMF mai întâi se suspendează, dacă e posibil, preparatul. În multe cazuri manifestările clinice sunt absente, iar la examinarea parametrilor de laborator se constată o creștere minimă, moderată sau tranzitorie a transaminazelor și nu există o schemă alternativă de tratament (de exemplu, în tuberculoză, HIV, tumori etc.) farmacoterapia se poate continua cu un control riguros al enzimelor hepatice și simptomelor clinice [17, 18, 20]. În aceste situații medicul trebuie să ia decizii asupra tratamentului medicamentos care să

asigure: protecția hepatocitelor de lezare; restabilirea structurilor membranare; prevenirea sau regresia steatozei; retenția progresiei fibrozei; preîntâmpinarea progresiei dereglărilor morfologice; efectuarea terapiei de bază (absența interacțiunilor medicamentoase). Un șir de autori pentru tratamentul AMF recomandă hepatoprotectoarele: fosfolipidele esențiale, silimarina și analogilor ei, ademetionina, acidul ursodezoxicolic, arginina, betaina, antioxidanții etc. [17, 18, 20, 24]. Hepatoprotectoarele se utilizează în caz că în ficat au loc următoarele procese patologice: necroza hepatocitelor, infiltrația lipidică, colestaza intra- și extralobulară, fibroza [18, 24].

În efectuarea unui tratament rațional al AMF e necesar de a cunoaște particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale hepatoprotectoarelor, rezultatele studiilor experimentale și clinice, precum și aspectele patogenetice ale leziunii hepatice induse de medicamentul respectiv. Aceasta va permite o selectare adecvată și diferențiată a hepatoprotectoarelor și asigurarea eficacității și inofensivității [18].

În studiile experimentale s-a demonstrat efectul protector al N-acetilcisteinei și silimarinei în afecțiu-



Schema 1. Managementul pacienților cu afecțiuni medicamentoase ale ficatului (AMF) la utilizarea preparatelor antituberculoase

nile medicamentoase ale ficatului induse de preparatele antituberculoase [15].

Pentru tratamentul patogenetic al hepatopatiilor induse de preparatele antituberculoase se recomandă remaxolul (acid succinic, inozină (riboxină), nicotina-midă, metionină, NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, N-metilglucamină), un remediu cu efect antihipoxant și antioxidant. În studiile experimentale s-a constatat eficacitatea remaxolului în afecțiunile hepatice induse prin etanol, tetraclorura de carbon, ciclofosfamidă și preparatele antituberculoase. În cadrul studiului clinic multicentric s-a remarcat eficacitatea remaxolului la pacienții cu hepatite virale datorită acțiunii hepatoprotectoare, antihipoxante, anticolestice și membranostabilizatoare [21]. Autorii au demonstrat beneficiul preparatului la bolnavii cu afecțiunea ficatului în urma polichimioterapiei antituberculoase prin ameliorarea tabloului clinic (sindromul dispeptic și astenovegetativ, hepatomegalia), sindromului citolitic (AlAT, AsAT) și colestic (FA, GGTP, bilirubina) la ambele grupe de pacienți după tipul de acetilare, dar care era mai intens la acetilatorii rapizi [21, 22, 23].

În studii experimentale și clinice s-a constatat că includerea acizilor grași nesaturați omega-3 în tratamentul afecțiunilor hepatice, provocate de asocierea isoniazidă+rifampicină+pirazinamidă, a contribuit la normalizarea activității transaminazelor și anihilarea dereglărilor morfologice în ficat.

Vitamina E în studiile experimentale a demonstrat un efect hepatoprotector important la administrarea rifampicinei, în timp ce vitamina C a determinat un efect nesemnificativ.

Utilizarea silimarinei (100 mg/kg/zi timp de 45 zile) a contribuit la normalizarea parametrilor biochimici și tabloului histologic la șobolanii cu diabet și afecțiunea ficatului indusă prin isoniazidă, rifampicină și pirazinamidă. Acest efect al silimarinei era potențiat de tratamentul cu insulină [13].

Tratamentul afecțiunilor hepatice induse de preparatele antituberculoase se bazează pe principiile patogenetice. În studiile experimentale s-a constatat cu certitudine o corelație strânsă între dezvoltarea leziunilor hepatice și stresul oxidativ. S-a stabilit că silimarina, acidul garlic, N-acetilcisteina și alte hepatoprotectoare vegetale manifestă efect benefic în aceste condiții prin efectul antioxidant și inhibarea CYP 2E1 [3]. La modelarea hepatotoxicității prin isoniazidă+rifampicină și isoniazidă+rifampicină+pirazinamidă s-a constatat o creștere peste 2 ori a activității AlAT și cu 75% a AsAT și FA, o micșorare a nivelului proteinelor totale și albuminei cu majorarea conținutului bilirubinei de 2 ori, precum și dezvoltarea steatozei și necrozei hepatocitelor. Totodată s-a remarcat că pirazinamida nu potența toxicitatea

isoniazidei și rifampicinei. Utilizarea silimarinei în aceste condiții a contribuit la normalizarea activității enzimelor, nivelului proteinelor totale, albuminei și bilirubinei, precum și a dereglărilor histologice [3]. Studiile recente au relevat că silimarina exercită efect protector prin inhibarea izoenzimelor CYT P-450, creșterea capacității antioxidante a ficatului, captarea radicalilor liberi ai oxigenului, inhibarea sintezei citokinelor proinflamatorii și influențarea apoptozei. Autorii recomandă silimarina ca un supliment pacienților ce urmează tratament cu preparate antituberculoase pentru preîntâmpinarea afecțiunilor hepatice, precum și a altor reacții adverse ale acestora.

Studiile experimentale pe șobolani au relevat că carotenoizii în doze de 10 și 20 mg/kg au manifestat un efect hepatoprotector parțial prin reducerea activității transaminazelor și normalizarea tabloului histologic la circa 1/3 din animale în afecțiunea hepatică indusă prin isoniazidă+rifampicină. În același timp dozele de 2,5 și 5 mg/kg nu au fost efective, iar cele peste 20 mg/kg nu au amplificat efectul hepatoprotector (Pal R. et al., 2008) Autorii remarcă că efectul benefic al carotenoizilor se datorează acțiunii antioxidante.

Acidul lipoic și aminoguanina au manifestat efect protector în cazul afecțiunii hepatice induse prin isoniazidă+rifampicină relevat prin diminuarea peroxidării lipidelor și conținutului oxidului nitric, restabilirea activității SOD, catalazei și mieloperoxidazei și nivelului GSH, precum și prin preîntâmpinarea dereglărilor morfologice [11].

Pornind de la conceptul terapiei patogenetice a afecțiunilor medicamentoase induse de medicamente, inclusiv de preparatele antituberculoase, considerăm oportun de a argumenta utilizarea preparatelor cu efecte polivalente în tratamentul hepatopatiilor medicamentoase. În acest context prezintă interes preparatele entomologice (entoheptin, imuheptin, imupurin) datorită componentelor săi și efectului hepatoprotector, imunomodulator, antioxidant, antiinflamator, antiviral etc. [4, 5].

Studiul produselor biologice active, obținute la diverse etape de dezvoltare a insectelor (ouă, pupe) ne-au demonstrat că la o anumită etapă de dezvoltare a insectelor se constată o diferență în conținutul componentelor esențiale: proteine, lipide, glucide, antioxidanți. Acestea sunt concludente cu sensul dezvoltării insectelor la etapele lor intermediare.

Date importante au fost obținute și la analiza calitativă și cantitativă a proteinelor, lipidelor. Astfel, s-a constatat că în componența proteinelor sunt prezenți majoritatea aminoacizilor esențiali și non-esențiali. Aceste date ne permit să conchidem că insectele în procesul activității sale pot sintetiza diverse protei-



ne cu funcții foarte variate și importante. Recent din larvele unor insecte au fost extrase niște peptide ce manifestă proprietăți antivirale. Ulterior s-au sintetizat analogi cu un lanț scurt de 10-15 aminoacizi (alochine, alostatine).

Acțiunea benefică asupra ficatului s-a manifestat în afecțiunile hepatice experimentale induse prin paracetamol, tetracolorura de carbon și fenilefrină. În aceste cazuri preparatele entomologice manifestau o acțiune hepatoprotectoare prin reducerea activității enzimelor (ALAT, AsAT, FA, GGTP, LDH), precum și prin ameliorarea parametrilor metabolici. Studiul proprietăților antioxidante ne permit să conchidem, că entoheptinul și imuheptinul preîntâmpină efectele negative ale hepatotoxicelor asupra activității antioxidante totale (AAT) și nivelului hidroperoxidilor, în timp ce imupurinul practic nu influențează aceste acțiuni ale CCl<sub>4</sub> și paracetamolului. În aceste condiții imuheptinul anihilează acțiunea prooxidantă a CCl<sub>4</sub> și paracetamolului, în timp ce entoheptinul e mai efectiv ca cea a tetracolorurii. E necesar de remarcat, că entoheptinul în cazul afecțiunii toxice induse de CCl<sub>4</sub> crește atât nivelul AAT, cât și reduce intensitatea formării hidroperoxidilor, iar în leziunea produsă de paracetamol influențele sunt mai puțin relevante. Imuheptinul în ambele cazuri de hepatotoxicitate modifică mai esențial nivelul hidroperoxidilor, iar AAT este benefic influențată în hepatita toxică indusă de analgezic. Astfel, preparatele entomologice entoheptin și imuheptin manifestă proprietăți antioxidante în afecțiunile toxice ale ficatului relevate prin menținerea potențialului antioxidant și preîntâmpinarea proceselor peroxidării lipidelor [4, 5].

Testările clinice la pacienți cu hepatite virale au demonstrat o eficacitate înaltă a preparatelor entomologice (entoheptin, imuheptin și imupurin). Aceasta se manifesta prin ameliorarea simptomelor clinice, reducerea sindromului de citoliză (nivelului transaminazelor) și colestază (conținutului bilirubinei, fosfatazei alcaline), precum și a proceselor de peroxidare lipică și statusului imun. La pacienții cu hepatită cronică virală C care au urmat tratament cu entoheptin și imupurin s-a constatat o diminuare a proceselor de peroxidare a lipidelor (scăderea dialdehidei malonice și conjugaților dienici) și o intensificare a sistemului antioxidant (majorarea nivelului superoxidismutazei, catalazei și ceruloplasminei) [1].

Utilizarea imupurinului la pacienții cu hepatită cronică virală C s-a soldat cu ameliorarea imunității celulare (creșterea T-limfocitelor, T-helperilor/inductori, T-limfocitelor citotoxice) și humorale (majorarea B-limfocitelor) pe fondalul reducerii lor până la tratament. În același timp se reduce nivelul crescut al IgA, IgM și IgG, precum și a complexelor imune circulante [5].

Preparatul entomologic imupurin a fost inclus în tratamentul complex al bolnavilor cu HIV/SIDA însoțite de infecții concomitente precum hepatitele virale, tuberculoza, herpes zoster, candidoză. Eficacitatea tratamentului s-a manifestat prin ameliorarea simptomelor clinice, reducerea activității ALAT, diminuarea încărcăturii virale și o majorare nesemnificativă a limfocitelor T-helper (CD<sub>4</sub>) după 6 luni de administrare a imupurinului [6].

Astfel, în baza datelor obținute, precum și a celor din literatură, preparatele entomologice reprezintă o direcție nouă de perspectivă în medicină și o grupă de medicamente cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidante, antiinflamatoare și antivirale. Analiza rezultatelor obținute nu permit să presupunem că preparatele în cauză pot fi recomandate pentru profilaxia și tratamentul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase.

#### Bibliografie selectivă

1. Bacinschi N., Ghicavii V., Butorov V., Pogonea I. // *Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor de diferită origine*. // Revista „Curierul medical”. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 81- 84.
2. Donald P.R. // *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children*//. *Pediatr. Rep.* 2011. June. 16; 3 (2).
3. Eminzade S., Uras F., Izzettin F. // *Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals*//. *Nutr.Metab. (Lond)*. 2008; 5; p.18-24.
4. Ghicavii V., Bacinschi N. // *Preparatele entomologice – o nouă direcție de cercetare și elaborare a medicamentelor*// Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 3 (7). Chișinău 2006. p. 221-226.
5. Ghicavii V., Bacinschi N., Pogonea I., Popovici S., Gherman A. // *Evoluția maladiilor imunodeficiente pe fondal de tratament cu un nou preparat entomologic – imupurin*// Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 1(24)2010, p. 82-85.
6. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N. și coaut. // *Optimizarea tratamentului complex al unor imunodeficiențe*//. *Recomandare practică*. Chișinău. 2011. 23 p.
7. Jasmer R.M., Saukkonen J.J., Blumberg H.M., Daley C.L. // *Short-Course Rifampicin and Pirazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection : a multicenter clinical trial*// *Ann.Intern.med.* 2002, 137, p.640-647.
8. Khalili H., Dashti-Khaviadaki S., Rasolinejad M. et al. // *Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome*//. *Daru*. 2009, v.17, N.3, p.163-167.
9. Makhlof H.A., Helmy A., Fawzy E. Et al. // *A prospective study of tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases*//. *Hepatol. Int.* 2008, september; 2(3); p.353-360.
10. Pal R., Rama S., Vaiphei K., Singh K. // *Effect*

of different doses or carotenoids in isoniazid-rifampicin induced hepatotoxicity in rats//. Trop.Gastroenterol. 2008. Jul-Sep.; 29 (3); p.153-159.

11. Saad E.I., El-Gowilly S.M., Sherhaa M.O., Bistawroos A.E. // Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoquinidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats // Food Chem. Toxicol. 2010.Jul; 48 (7): p.1869-1875.

12. Shen C., Meng Q., Zhang G., Hu W. // Rifampicin exacerbates isoniazid-induced toxicity in human but not in rat hepatocytes in tissue-like cultures//. Br.J.Pharmacol. 2008 February; 153 (4), p.784-791.

13. Srivastava R.K., Sharma S., Verma S. et al. // Influence of diabetes on liver injury induced by antitubercular drugs and on cilymarin hepatoprotection in rats//. Methods Fiind Exp.Clin Pharmacol., 2008, dec.; 30 (10), p.731-737.

14. Tafazoli S., Mashregi M., O'Brien P.J. //Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model//. Toxicol. Appl.Pharmacol. 2008, May. 15; 229 (1); p.94-101.

15. Tostmann A., Boeree M.J., Aarnoutse R.E. et al. // Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review// Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008 (23), p.192-202.

16. Wing-wai Yew, Chi-chiu Leung //Antituberculosis Drugs and Hepatotoxicity//. The Hong Kong Medical Diary. 2007.January, v.12, p.7-9.

17. Бабак О.Я. //Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики//. 2008. №4 (120), с.83-88.

18. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н и др.//Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение//. Лечащий врач. 2011. №2, с.16-20.

19. Макарова С.И.//Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к атопическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии// автореферат дисс.докт.биол.наук. Уфа. 2011, 46 с.

20. Мухин Н.А., Моисеев С.В.// Лекарственная гепатотоксичность//. Клиническая гепатология. 2010. №2. с.3-7.

21. Суханов Д.С., Иванов А.К. //Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания// Информационно-методическое письмо. СПб., 2010, 48 с.

22. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г. и др., //Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами// Российский медицинский журнал. 2009, №6, с.1-4.

23. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др., //Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремасола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиотики и химиотерапия, 2011, 56; 1-2, с.12-16.

24. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. //Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени//. Consilium medicum, Гастроэнтерология. 2009. №1, с. 27-32.

### Rezumat

Deși preparatele antituberculoase de prima linie (isoniazid, rifampicina, pirazinamida, etambutolul) și combinațiile lor manifestă o eficacitate înaltă acestea pot fi responsabile de reacții adverse grave, inclusiv hepatotoxicitate. Patogeneza hepatotoxicității induse de preparatele antituberculoase poate fi determinată de doza medicamentului și hipersensibilitatea la el. Factorii de risc ai hepatotoxicității sunt vârsta înaintată, malnutriția, alcoolismul, hepatitele virale cronice, infecția HIV, diabetul zaharat, afecțiunile tuberculoase extinse, polimorfismul genetic etc. Efect protector pot manifesta silimarina, acidul alfa-lipoic, ademetonina, fosfolipidele esențiale, tocoferolul etc.

### Summary

#### Hepatoprotectors and hepatotoxicity of antituberculosis drugs

Despite the great efficacy of the first line of antituberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, etambutol) and its combinations can cause severe adverse reactions including hepatotoxicity. The patogenesis of drug/induced hepatotoxicity may be determined by a dose/related toxicity and hypersensitivity to antituberculosis drugs. The factors of risc for drug/induced hepatotoxicity include old age, malnutrition, alcoholism, cronic viral hepatitis, HIV infection, extensive tuberculosis disease, genetic polymorphism. The potensial protective effect may be cauzed by silymarin, acid alpha/lipoic, ademethionine, essential phospholipids, tocopherol etc.

## PARTICULARITĂȚI PSIHONEVROTICE ALE PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ

Veronica Calancea<sup>1</sup>, C. Iavorschi<sup>2</sup>

Universitatea Libera Internațională din Moldova<sup>1</sup>,  
Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”<sup>2</sup>, Chișinău

În decursul perioadelor istorice și al evoluției cunoașterii științifice, tuberculozei pulmonare i s-au dat diferite explicații. Astfel, cărțile sanscrite, prin sfatul acordat tinerilor de a nu se căsători cu fete ai căror părinți au fost tuberculoși, au acreditat caracterul ereditar al bolii, în mod similar Hipocrat o privea tot prin prisma factorului genetic, afirmând că „un ftizie se naște dintr-un ftizie”, în timp ce în epoca modernă, relativ recentă, Bouchardat o concepea ca un rezul-

tat al unei durabile degradări de nutriție, iar Peter ca „produsul și mărturia unei decăderi a organismului” [1].

În anul 1826, Laennec făcea în tratatul său intitulat „De Pasculation mediate” următoarea remarcă: „Printre cauzele ocazionale ale ftiziei pulmonare, eu n-am cunoscut altele mai sigure ca pasiunile triste, mai ales când acestea sânt profunde și de lungă durată” [3].

De-a lungul secolelor, cauzele îmbolnăvirii de tuberculoză pulmonară au fost căutate în diverși factori: humoral (ereditar sau câștigat), microbial, social, afectiv. În cele din urmă s-a ajuns la accepția că la procesul de contractare a maladiei concurează un germene infecțios și conivența microbială a organismului, aceasta din urmă facilitând îmbolnăvirea prin existența unor prezențe „fizice” și „chimice” specifice.

Etiologia infecțioasă a tuberculozei a fost controversată până la descoperirea bacilului tuberculozei, de către Robert Koch, în 1882. Îmbunătățirea condițiilor socioeconomice și izolarea pacienților contagioși în sanatorii a avut un impact favorabil asupra epidemiologiei tuberculozei în prima jumătate a secolului al douăzecilea. Rata mortalității în Europa și Statele Unite a început să scadă cu câteva decenii înainte de introducerea medicamentelor antituberculoase, la mijlocul secolului.

Infecția începe din momentul pătrunderii bacteriei în alveole, infectarea macrofagelor alveolare, acolo unde bacteria se multiplică exponențial. Bacteria este transportată în ganglionii limfatici, iar de aici prin sistemul circulator ajunge în organele corpului, acolo unde potențial se poate dezvolta: plămâni, ganglionii limfatici periferici, creier, oase și rinichi. Astfel apar diferitele tipuri ale tuberculozei: tuberculoza extrapulmonară, genitourinară, meningita tuberculoasă, tuberculoza miliară, peritonita tuberculoasă, pericardita tuberculoasă, limfadenita tuberculoasă, tuberculoza osteoarticulară, gastrointestinală, hepatică [4].

*Datele epidemiologice ale tuberculozei* [6].

*Ca sursă de infecție sunt:*

1. Bolnavul cu tuberculoză pulmonară deschisă;
2. Persoanele cu tuberculoză extrapulmonară (sunt contagioși numai dacă prezintă cale de eliminare);
3. Infecțiilor inaparent.

*Căile de transmitere:*

1. Contact direct, prelungit cu bolnavul (intrafamilial);
2. Cale aeriană, prin picături sau nuclei de picătură;
3. Consum de lapte sau preparate din lapte contaminate, insuficient prelucrate termic;

4. Obiecte contaminate cu secreții (spută), provenite de la bolnavi cu leziuni deschise.

Receptivitatea este generală: perioada de 6-12 luni de la infectare (faza cea mai riscantă de dezvoltare a bolii clinic manifeste). Riscul de dezvoltare a bolii este mai mare la copiii până la 3 ani și scade la vârsta școlară mică, ca apoi să crească în adolescență și tinerețe. Reactivitatea infecției latente apare de obicei la vîrstnici. Susceptibilitatea la boală este crescută în caz de: silicoză, diabet zaharat, gastrectomii, alcoolism, infecție imunodepresivă.

Deosebim 2 moduri de interrelații a tuberculozei și sferei neuro-psihiice:

1. Dereglări psihonevrotice a bolnavilor cu tuberculoză, în anamneza cărora nu sunt date despre maladii psihiice;

2. Dereglări psihonevrotice la bolnavii psihiici în caz de tuberculoză pulmonară.

*Dereglări psihonevrotice ale bolnavilor cu tuberculoză, în anamneza cărora lipsesc date despre maladii psihiice* [8].

Tuberculoza poate fi însoțită de dereglări neuro-psihiice, apariția cărora depinde de multe cauze. Le putem împărți în câteva grupuri:

- Reacții psihogene, apărute în legătură cu diagnosticarea tuberculozei sau în legătură cu prezența defectelor fizice sau cosmetice la afectarea sistemului cutanat, osos, articular;

- Dereglări neuro-psihiice provocate de intoxicarea tuberculoasă;

- Dereglări neuro-psihiice legate de întrebunțarea unor preparate antibacteriale specifice.

Reacții psihogene mai des se manifestă ca:

- ✓ Stare depresivă, des însoțită de sentimentul neliniștii, anxietății în legătură cu boala;

- ✓ Gînduri de disperare asupra stării sale sortite pieirii;

- ✓ Frică și retrăire pentru sănătatea sa și pentru sănătatea persoanelor apropiate, mai ales a copiilor.

În astfel de cazuri, reacțiile depresive pot fi urmate de idei de culpabilitate, autobiciuire. Uneori această reacție atinge nivelul depresiei evidențiate reactive cu idei suicidale și chiar încercări de suicid.

Uneori la bolnavi în legătură cu aflarea diagnozei apar dereglări psihice de tipul:

- ❖ Idei obsesive;

- ❖ Frică și dubiozitate;

- ❖ Frica de moarte neîntemeiată.

Se evidențiază apariția reacțiilor isteroide:

- Solicitarea atenției față de sine (exemplu: altfel nu mă însănătoșesc);

- Cerința de a i se îndeplini imediat orice rugămintă și capriciu;

- Evidențierea gravității stării sale, intoleranța retrăirii;

- Descrierea permanentă a tuturor senzațiilor;
- Repetarea continuă a plîngerilor, cu scopul provocării compătimirii.

Pot fi urmărite astfel de reacții, precum: frica de atitudine proastă din partea celor din jur, mai ales a persoanelor care sunt la curent cu boala sa. În astfel de cazuri la bolnav pot apărea idei că, apropiaților le este neplăcută compania lor, că ei provoacă greață, jale înjositoare, răbdare binevoitoare [6].

Apariția reacțiilor psihogene ca răspuns la descoperirea tuberculozei, este posibilă la prezența factorilor situaționali de bază:

- Diagnosticul maladiei cu perspective tratamentului staționar prelungit;
- Posibilitate invalidizării;
- Imposibilitatea un timp oarecare de a se ocupa cu activitatea dorită, de a duce o viață obișnuită.

Reacțiile psihogene pot fi ca rezultat al influențelor psihogene:

- Comportamentul incorect al rudelor bolnavului, care nu manifestă compătimitate, atenție și grijă destulă față de bolnav;
- Dezgust, brutalitate, înstrăinare deschis manifestată;
- Riscul dezmembrării familiei.

La apariția reacțiilor psihogene pot duce și expunerea incorectă a diagnozei de către personalul medical, fără pregătirea prealabilă a bolnavului, într-o formă nepotrivită. Altfel spus – tot ce poartă “pecetea” iatrogeniei reacțiilor patologice legate de comportamentul incorect al medicului [6].

Este evident că reacțiile de neliniște și sentimentul “pierderii” mai des apare la persoanele anxioase, dubioase, emotive, sensibile. Situația traumatizantă poate fi într-atît de grea și evidentă pentru bolnav, că poate deveni patogenică și pentru persoana fără oarecare particularități caracterologice deosebite în anamneză.

Ca fenomene caracteristice pot fi observate:

- Anozognozia;
- Nedorința de a fi de acord cu concluziile medicilor;
- Negarea sau ignorarea bolii.

În legătură cu atitudinea negativă față de faptul îmbolnăvirii pacienții nu acceptă recomandările, nu îndeplinesc prescripțiile medicale, nu respectă igiena personală, nu doresc să se trateze.

La suferinții de tuberculoză mai putem observa niște reacții paradoxale: chiar și la îmbunătățirea stării fizice, ei nu se liniștesc, nu iau în vedere indicii obiectivi ai sănătății sale, nu doresc să continue tratamentul, să rămînă în staționar; părăsesc spitalul fără autorizație, prezintă plîngeri neadecvate.

Reacțiile psihogene apar uneori ca răspuns la for-

marea unor defecte fizice. În dinamica simptomocomplexului prezent nu există ceva specific tuberculozei și nu se deosebește cu nimic de acele simptome prezente în defectele fizice, de etiologie tuberculoasă.

*Dereglări psihoneurotice provocate de procesul tuberculozei* [8].

1. Intoxicație generală a organismului;
2. Afectarea locală a unui organ sau sistem de organe.

Dereglările psihice sunt mai evidențiate la tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă, tuberculoza diseminată și tuberculoza fibros-cavernoasă.

Dereglări psihice grave în condițiile terapiei complexe se întîlnesc foarte rar. Adeseori pacienții prezintă dereglări neuro-psihice limitrofe (de hotar), de exemplu: simptomocomplex astenic și dereglare afectivă.

Tipic procesului de tuberculoză este manifestarea asteniei somatogene. Ea se depistează mai devreme de orice simptom și anticipează recunoașterea maladiei. Plîngerile principale în acest timp sunt: slăbiciune, atonie, scăderea capacității de muncă, atît minată cît și fizică. Sunt caracteristice simptomele de iritare, irascibilitate, violență cu stare de afect, care se preschimbă în astenizare, labilitate vădită a emoțiilor, dereglări vegetative.

Sindromul astenic fără altă simptomatologică poate servi ca indiciu de diagnosticare. O particularitate aparte a sindromului astenic este regresia cu îmbunătățirea stării generale, ce poate fi utilizată în calitate de prognostic al unui criteriu oarecare, sau dispariția simptomocomplexului astenic este vizibilă înainte de a constata îmbunătățirea stării bolnavului depistate rentghenologic [6].

La fel ca și astenia, la bolnavii cu tuberculoză destul de des se manifestă euforia – dispoziție bună nemotivată, care nu coincide cu starea generală gravă a persoanei. Bolnavii devin buni la suflet, destul de comunicativi, vioi, planifică ceva ireal. Le este caracteristică supraevaluarea personalității sale, a capacităților și posibilităților, lipsa criticii față de starea sa bolnăvicioasă. Destul de tipic, că aceste stări se pot schimba cu iritarea pînă la accese agresiv-răutăcioase sau indiferență; la fel și neliniștea motoră pînă la oboseală rapidă și epuizabilă.

Se observă, mai ales la intoxicare, dezvoltarea apatiei, indiferenței. Astfel de bolnavi aproape tot timpul stau culcați, nu manifestă nici o dorință, nu vor nimic, nu se adresează la nimeni, la întrebări răspund complicat, aparent sunt niște persoane indiferente la starea sa și la tot ce-i înconjoară.

Dereglările neuro-psihice, legate de tuberculoză, de obicei coincide cu gravitatea și durata bolii (nivelul intoxicării, dispersarea și caracterul afectărilor

locale). Tot odată se manifestă și o deosebire esențială a dereglărilor neuro-psihiice în dependență de forma maladiei:

➤ Slab evidențiate, care de regulă, se transformă în tuberculoză infiltrativă.

➤ Polimorfe, masive, cu predispunere spre cronicizare și progresare – doar la tuberculoza fibrocavernoasă.

Îmbunătățirea stării generale dă o dezvoltare inversă acestor sindroame (des – în prima lună după terapia specifică). Dar sindromul astenic ca simptomatice hipostenic și slăbiciune iritantă se poate păstra încă ceva timp. În această perioadă bolnavii de tuberculoză sunt foarte sensibili, emotive și predispuși să fixeze orice observație, orice cuvânt spus de cei din jur. Comportamentul incorect al lucrătorilor medicali poate duce la fixarea ipohondrică mărită a bolnavilor pe “starea sa”, dar și poate fi cauza maldiilor iatrogene.

Bolnavii cu tuberculoză cronică devin nerăbdători, predispuși la conflicte sau invers: destul de sensibili, sfoși, timizi, încetiniți. Uneori apare așa-zisul “hospitalism”, dorința pacienților fiind: permanenta grijă a medicului, externarea cât mai târziu posibilă [6].

Psihozele concrete la tuberculoză sunt destul de rar și apar în legătură cu agravarea majoră a procesului de tuberculoză. În astfel de cazuri se observă sindromul obnubilării, simptomocomplexului amestic, fenomene halucinatorii și delirante. Ultimele pot avea caracterul ideilor de grandoare, gelozie, urmărire, relaționare. Se întîlnesc imagini și stări asemănătoare schizofreniei și necesită o diferențiere de însuși procesul schizofrenic.

În meningita tuberculoasă, la diferite stadii ale bolii pot apărea dereglări neuro-psihiice. Perioada prodromală a meningitei se caracterizează prin slăbiciune, atonie, plaxivitate, iritare, dprimare. În decursul bolii conștiința se schimbă mai mult după tipul contuziei, cu o manifestare profundă a acestui sindrom. Sunt posibile fenomene epileptiforme, deliriu, amenție sau oneiroid. Astfel de stări sunt urmate de dereglări ale afectivității și excitație motoră.

La ieșirea din starea de boală persoanele după meningita tuberculoasă, prezintă un timp îndelungat stare astenodepresivă. La copii poate duce la întârziiri în dezvoltarea psihică sau dezvoltarea particularităților psihopatologice.

La bolnavii cu tuberculoză se observă greutate în concentrarea atenției, numărarea încetinită, probleme cu transferul atenției, îngustarea volumului atenției.

Ca dereglări ale stărilor emoționale sunt prezente stresul și frustrarea, care pot avea ca consecințe crize emoționale.

*Procesul de tuberculoză la bolnavii psihici* [8].

La bolnavii psihici cu scăderea activității scoarței cerebrale, tuberculoza decurge foarte greu. Aceasta se datorează schimbărilor esențiale a vitalității organismului și scăderea imunității ca rezultat. Acești bolnavi pierzînd interesul față de lume, sunt în stare de apatie, adinamie. Aceste persoane suferă de schizofrenie, demență, stare catatonică îndelungată. Ca rezultat negativ este – decesul în urma tuberculozei la diferite organe. Cînd pacienții sunt în stare activă există o decurgere favorabilă a bolii. Bolnavii cu atitudine adecvată față de lume, încrezuți în sine, cu inițiativa păstrată, cu interes față de un lucru folositor – “se isprăvesc” mai ușor cu maladia sa. La bolnavii psihici este mai greu de depistat – nu prezintă plîngeri, e greu de strîns anamneza, sunt șterse simptomele clinice, deoarece este scăzută reactivitatea organismului. Manifestarea bolii psihice poate masca unele simptome ale tuberculozei. La ei se depistează doar după examenul clinic și rentghenologic.

*Dereglările neuro-psihiice, apărute la administrarea preparatelor antibacteriene:* iritare, impulsivitate, plaxivitate, oboseală rapidă, somn dereglat. În alte cazuri pot apărea dereglări psihotice: sindromul obnubilării, stări halucinator-paranoidale, dereglarea sinesteziei senzoriale, dereglări afective grave [2].

*Recomandări pentru asistența psihologică a persoanelor ce manifestă dereglări psihonevrotice în caz de tuberculoză* [7].

O importanță vădită o are psihoterapia în prima perioadă a bolii, în deosebi, cînd maladia a fost ceva neașteptat, a provocat dezorientare și frică în fața consecințelor, pentru pacient și pentru cei din jur. În aceste cazuri trebuie de explicat atent și corect simptomele tuberculozei, liniștit și convingător de lămurit că utilizînd metodele contemporane de tratament este posibil nu numai de oprit procesul patologic, dar și de însănătoșit complet.

În psihoterapie rolul principal îi revine psihologului, și mai mult asistentei medicale. În comunicarea cu ea, bolnavul trebuie să vadă mult tact și sinceritate, pentru ca să aibă încredere. Asistenta medicală îndeplinește indicațiile medicului curant și trebuie să fie încrezută că pacientul nu le încalcă.

La depistarea târzie a tuberculozei se administrează tratament antituberculos și se influențează asupra simptomelor psihopatologice [5].

La manifestarea psihozei, provocată de intoleranța față de medicament sau supradozare, se exclud preparatele antibacteriene și se include psihoterapia suportivă.

#### Bibliografie selectivă

1. Iamanescu, I.-B. Psihologie medicală. Ediția a II-a. București: INFOMEDICA, 1997. 312 p.

2. Luban-Plozza, B. Dimensiunea psihosocială a practicii medicale. Bucureşti: INFOMEDICA, 2003. 409 p.

3. Luban-Plozza, B. Boli psihosomatice în practica medicală. Ediția a IV-a. Bucureşti: Editura Medicală, 2000. 235 p.

4. Oprea, N.; Revenco, M. Psihologie generală și medicală. Partea III. Chişinău: Ştiința, 1993. 216 p.

5. Paşcanu, V. Bolile vârstei a treia și tratamentul naturist integral. Bucureşti: ANTET XX PRESS, 2002. 137 p.

6. Илькович, М.М.; Чучалин, А.Г. Справочник по пульмонологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 928 с.

7. Михайлов, Б.В.; Сердюк, А.И.; Федосеев, В.А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство. Харьков: Прапор, 2002. 128 с.

8. Перельман, М. И. Консультант врача. Фтизиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с.

### Rezumat

Tuberculoza poate fi însoțită de dereglări psihonevrotice, apariția cărora depinde de mai multe cauze: reacții psihogene, apărute la aflarea diagnozei de tuberculoză; prezența neajunsurilor fizice sau cosmetice provocate de tuberculoză; dereglările psihoneurologice ca consecință a tratamentului specific antibacterian. În caz de administrare a tratamentului specific, tuberculoza se tratează; în caz contrar poate fi o maladie fatală pentru ½ cazuri.

### Summary

#### Psycho-neurotic features of patients with tuberculosis

Tuberculosis may be accompanied by neuro-psychiatric disorders, the occurrence of which depends on many causes: psychogenic reactions, arising in connection with the diagnosis of tuberculosis or the presence of physical or cosmetic flaws in the system affecting skin, bone, joint, neuro-psychiatric disorders caused by tuberculous intoxication, neuro-psychiatric disorders related to the specific use of antibacterial preparations. If properly treated, tuberculosis caused by strains chimiosensibile is curable in all cases; if not treated, the disease can be fatal within five years more than half of cases.

## TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR: ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL CLINICO-PARACLINIC

I. Țibîrnă, Gh. Bezu

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chişinău

Tromboembolismul pulmonar (TEP) reprezintă condiția patologică care rezultă din embolizarea în arterele pulmonare și obstrucția consecutivă, a trombusilor formați în sistemul venos sau/și în cordul drept. Mult mai rar trombusii se formează „*in situ*” în arterele pulmonare.

Termenii de TEP, tromboembolism venos, au același înțeles ca termenul de embolie sau embolism pulmonar.

**Epidemiologie, incidență, fiziopatologie.** TEP este subdiagnosticat, multe episoade au manifestări nespecifice, iar datele necropsice sunt incomplete, astfel că incidența TEP în populația generală este extrem de greu de apreciat. Numai aproximativ 30% din episoadele embolice sunt recunoscute cu ajutorul datelor clinice și în baza mijloacelor convenționale de diagnostic și foarte frecvent diagnosticul este stabilit postmortem [2, 23], astfel că TEP rămâne a fi o problemă mondială, îndeosebi la oameni cu factori de risc cunoscuți [14].

Incidența TEP este mare: în Franța se înregistrează circa 100.000 cazuri în an, în Anglia - circa 65.000 cazuri în an, iar în Italia circa 60.000 cazuri în an. În SUA din cauza TEP acut anual decedează circa 300.000 populație [11, 25], iar incidența anuală este estimată de 1 caz la 1000 de pacienți înregistrați [25]. În Asia TEP se întâlnește mai rar [14].

TEP și tromboza venelor profunde (TVP) ale membrelor inferioare reprezintă un spectru larg a unei și aceeași patologii. În TVP un rol important îl are staza, lezarea peretelui venos și hipercoagulabilitatea (triada clasică Virchow de risc), care reflectă influența factorilor genetici, celor de mediu și interacțiunea lor [22, 32]. În aproape 79-90% din cazuri sursa TEP se găsește într-o TVP, și la circa 50% de pacienți în TVP proximală. Tromboflebitele superficiale sunt o cauză foarte rară de TEP (ele produc embolii numai la extensia la axul venos profund).

Acești trombi frecvent sunt depistați ocazional, când produc embolism masiv și moarte subită. Dacă această tromboză nu se depistează, mai probabil că trombusul s-a detașat deja și s-a embolizat totalmente [23].

În 10-15% din cazuri sursa TEP se găsește într-o tromboză a venei cave inferioare (din extensia trombozei femuroiliace, în trombozele venoase din bazin) și mai rar în trombozele situate la nivelul venei cave superioare, venelor membrelor superioare sau gâtului.

La mai puțin de 10% din bolnavi, sursa TEP poate fi din trombusii situați în cordul drept (fibrilația atrială cronică, infarct de ventricul drept, cardiomiopatie).

Tromboza pulmonară „*in situ*” este o cauză rară de TEP (hipertensiunea pulmonară primitivă, hipertensiunea pulmonară din valvulopatiile mitrale, bronhopneumopatia cronică obstructivă, infiltrarea tumorală a peretelui arterial). Diferențierea între tromboza „*in situ*” și embolismul pulmonar nu este posibilă uneori, nici după examenul morfologic.

În fiziopatologia TEP acut, obstrucția anatomică este cauza cea mai importantă a tulburărilor fiziologice compromise. În rezultatul eliberării agenților vasoactivi și celor bronhoactivi din trombocite se declanșează modificări în ventilație-perfuzie [6]. Din cauza postsarcinii crescute a ventricolului drept, presiunea în el crește, ce duce la dilatarea, disfuncție și ischemia ventricolului drept. Moartea survine din cauza insuficienței ventricolului drept. Deoarece există circulația pulmonară dublă - de la *a. pulmonare* și cele *bronșiale*, infarctul pulmonar nu este mereu prezent.

În apariția TVP și TEP un rol important îl au factorii de risc [1, 3, 8, 9, 11, 21], iar cunoașterea lor la pacientul în cauză, va fi de ajutor medicului pentru a alege o modalitate individuală de diagnostic și profilaxie.

**Factori ereditari:** deficiență de antitrombină, deficiență de proteina C, deficiență de proteina S, factor V Leiden, rezistența la proteina C activată în lipsa factorului V Leiden, mutația genei protrombinei, disfibrirogenemia, deficiență de plasminogen.

**Factori dobânziți:** imobilizare de lungă durată, vârsta avansată (peste 60 de ani), cancer, maladiile acute apărute, intervenții chirurgicale majore, traume, lezări de măduvă spinală, sarcina și perioada postpartum, policitemia vera, sindromul antifosfolipidic, contraceptive orale, terapie hormonală de substituție, heparinele, chimioterapia, obezitatea, cateterism venos central, dispozitive de imobilizare de lungă durată.

**Factori de probabilitate:** nivel crescut de lipoproteină, nivel scăzut de factor tisular de inhibiție metabolică, nivel majorat de homocisteină, factorii VIII, IX și XI, fibrinogen și de trombină activată de inhibitorul de fibrinoliză.

**Diagnostic prezumptiv.** TEP acut poate apărea rapid și pe neașteptate și este foarte dificil de diagnosticat. Manifestările clinice ale TEP sunt de o mare diversitate și, nu sunt nici sensibile, nici specifice. Dispneea și junghiul toracic, de obicei, sunt manifestările clinice de bază, având o durată variabilă de la câteva zile la săptămâni, frecvent însoțite de tahipnee și tahicardie. Apariția hemoptiziei mai frecvent apare în embolizarea arterelor de calibru mai mic cu dezvoltarea infarctului pulmonar. Palpitațiile, tusea, vertijul, febra, wheezing-ul și ralurile sunt nespecifice și pot fi ca manifestări ale patologiilor concomitente. Obiectiv pot fi prezente turgescența venelor jugulare, accentuarea zgomotului II pe artera pulmonară ca semne de hipertensiune pulmonară. Un debut brutal cu sincopă, hipotensiune arterială, hipoxemie severă, disociații electromecanice sau chiar stop cardiac poate sugera posibilitatea unui TEP masiv. De obicei,

gradul de manifestare a simptomelor depinde de nivelul de embolizare: cu cât trombusul este mai masiv, cu atât simptomatologia este mai manifestă. Astfel, în TEP masiv – sunt afectate mai mult de 50% din vasele pulmonare, iar clinic sunt prezente sincopa, șocul, hipotensiunea arterială, insuficiența ventricolului drept; în TEP submasiv - sunt afectate de la 30 până la 50 % din vasele pulmonare, iar clinic sunt prezente dispneea, TA este normală, funcția ventricolului drept este dereglată mai puțin; în TEP nemasiv - sunt afectate mai puțin de 30 % din vasele pulmonare, clinic – dispnee; funcția ventricolului drept nu este dereglată.

Cunoscând simptomele și semnele tromboembolismului venos putem considerabil reduce timpul pentru stabilirea diagnosticului [7]. Prezența durerilor în gambe, hipertermia și edemațierea pot fi un indice, că pacientul are TVP ale membrului inferior și chiar în prezența unor manifestări cardio-pulmonare nespecifice TEP trebuie suspectat și este necesară o apreciere atentă a istoricului bolii, examenului obiectiv și a factorilor de risc cunoscuți. În acest scop au fost elaborate scoruri clinice predictive pentru suspiciunea TEP acut [15, 33, 34].

**Scorul predictiv canadian (Wells) [33]: Variabile și scor:** simptome și semne de TVP -3.0; mai degrabă suspiciune de TEP decât alte diagnostice alternative - 3.0; FCC >100 bat/min - 1.5; imobilizare sau intervenții chirurgicale în ultimele 4 spt.- 1.5; TVP sau TEP în antecedente - 1.5; hemoptizie -1.0; cancer - 1.0. Un scor <2.0 puncte denotă o probabilitate joasă de TEP; 2.0-6.0 puncte - o probabilitate moderată, iar >6.0 puncte - o probabilitate înaltă de TEP. Un scor binar (Wells) ≤ 4 puncte denotă TEP puțin probabil; >4 – TEP improbabil.

**Scorul original din Geneva (Wicki) [34]: Variabile și scor:** vârsta (60-79 ani -1; ≥ 80 ani - 2); TVP sau TEP în antecedente – 2; intervenții chirurgicale recente – 3; FCC >100 băt/min – 1; PaCO<sub>2</sub> (<36.2 mm Hg – 2; 36.2-38.9 mm Hg - 1); PaO<sub>2</sub> (<48.8 mm Hg -4; 48.8-59.9 mm Hg -3; 60-71.2mm Hg -2; 71.3 -82.4 mm Hg - 1); radiografia cutiei toracice (atelectazie pulmonară – 1; elevarea hemodiafragmului - 1). Un scor ≤ 4 puncte denotă o probabilitate clinică joasă de TEP; 5-8 puncte - probabilitate clinică intermediară, iar ≥ 9 puncte denotă o probabilitate clinică înaltă de TEP.

**Scorul din Geneva revizuit [15]: Variabile și scor:** vârsta >65 ani -1; TVP sau TEP în antecedente – 3; intervenție chirurgicală sau fractură de membru inferior în săptămânile precedente -2; cancer activ-2; durere unilaterală a membrului inferior -3; hemoptizie-2; FCC (75-94 băt/min-3; ≥95 băt/min-5); durere în picior sau edem unilateral la palpație -4. Un scor 0-3 puncte denotă o probabilitate clinică joasă de

TEP; 4-10 puncte - probabilitate clinică intermediară, iar  $\geq 11$  puncte denotă o probabilitate clinică înaltă de TEP.

**Explorări paraclinice.** Au un rol relativ limitat în diagnosticul de urgență al TEP masiv, care se face, în principal, pe baza datelor clinice. Rolul lor crește în diagnosticul formelor atipice sau recurente, în cazul aplicării unei terapii agresive (care necesită diagnostic corect) și în urmărirea evoluției bolii tromboembolice.

**1) Examen de laborator.** Nu există teste specifice de laborator pentru diagnosticul de TEP. **Hemoleucograma** la majoritatea bolnavilor este normală; poate fi o leucocitoză moderată. Pot fi semne biologice de inflamație – VSH accelerat, creșterea  $\alpha_2$ -globulinelor și fibrinogenului etc. **Dozarea în ser a LDH, ASAT și bilirubinei** a fost inițial folosită ca „triadă diagnostică” fiind pozitivă la mai puțin de 15% din bolnavii cu TEP: în TEP masiv LDH și bilirubina ar crește, pe când în infarct de miocard sunt crescute ASAT și LDH. **Troponinele** cardiace pot fi crescute, în particular, la pacienții cu TEP masiv [19]. Nivelul crescut al troponinelor este cel mai frecvent utilizat pentru stratificarea riscului la pacienții cu TEP, dar el nu este atât de sensibil când este folosit de unul singur [19]. Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (2008) sunt mai mulți markeri utilizați în stratificarea riscului de TEP [35]: **cliniți** - șocul, hipotensiunea arterială (scăderea TA sistolice sub 90 mmHg sau prăbușirea tensiunii arteriale cu mai mult de 40 mmHg pe o perioadă mai mare de 15 min necauzată de aritmie, hipovolemie sau sepsis); **disfuncția ventriculului drept (VD)** - dilatarea VD, hipokinezia la ECHO-CG; dilatarea VD la CT spiralată; creșterea nivelului **peptidului natriuretic în plasmă** (BNP) sau NT-proBNP; creșterea presiunii în VD la cateterizarea VD; **injuria miocardului** - troponinele cardiace T sau I pozitive.

**Analiza gazoasă a sângelui arterial ( $\text{PaO}_2$  și  $\text{PaCO}_2$ ).** Orice schimbare inexplicabilă a saturației arteriale în oxigen ridică o suspiciune la TEP. Pacienții cu TEP acut, de obicei, au hipoxemie și normo- sau hipocapnie. Cu cât procesul embolic este mai masiv cu atât aceste schimbări sunt mai evidente, dar la 6-10% bolnavi nivelul  $\text{PaO}_2$  în sângele arterial poate fi normal [26].

**Dozajul D-dimerilor.** Prezența D-dimerilor în circulație este dovada formării și lizei fibrinei, care este constituentul principal al trombusului. Deși testul cu D-dimeri pozitiv poate indica că tromboza venoasă și TEP sunt diagnostice posibile, acest test nu este specific deoarece el poate fi pozitiv la pacienți cu boli infecțioase, cancer, traume și alte stări inflamatorii, și deci nu poate fi decizional în inițierea tratamen-

tului [5, 27]. Determinarea D-dimerilor prin testul ELISA (tehnică cantitativă) are sensibilitatea cea mai înaltă (96%-98%) comparativ cu reacția calitativă cu latex. Dacă concentrația plasmatică a D-dimerilor măsurată prin testul ELISA este inferioară de 500  $\mu\text{g/l}$  tromboza venoasă poate fi exclusă cu o valoare predictivă negativă mai mult de 95%, astfel că acest test este, în primul rând, un test de eliminare. Pentru precizarea diagnosticului de TEP acut cel mai indicat ar fi aprecierea probabilității testului cu D-dimeri cu probabilitate clinică [4, 15, 33, 34]. Când testul cu D-dimeri bazat pe testul ELISA este negativ la pacienții cu probabilitate clinică joasă sau moderată, atunci probabilitatea TVP ale membrelor inferioare și a TEP este mică și nu sunt necesare explorări imagistice mai specifice [5, 12]. La pacienții cu probabilitate clinică înaltă investigațiile imagistice vor înlocui testul cu D-dimeri [13, 20].

**2) Explorări instrumentale. ECG.** Modificările ECG sunt nespecifice și numai la circa 10% din pacienți cu TEP sunt elemente caracteristice pentru cord pulmonar acut: S1,Q3,T3 (-), bloc de ramură dreaptă a fasciculului Hiss, P-pulmonar sau axă electrică cu deviere spre dreapta, mai mult pentru TEP masiv decât pentru cel cu emboli mici [26]. Mai pot fi tulburări de ritm și de conducere (extrasistolii atriale, ventriculare, tahiaritmii atriale și/sau ventriculare), aspect S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>S<sub>3</sub>, modificări ale segmentului ST și/sau undei T (subdenivelare /supradenivelare de segment ST), negativarea undei T (în special în precordialele drepte) și chiar o ECG normală.

**Radiografia cutiei toracice.** În general, nu poate stabili diagnosticul cu certitudine, dar poate descoperi un diagnostic alternativ. La 40-60% din bolnavii cu TEP imaginea radiologică toracică este aparent normală. Modificările radiologice pulmonare în TEP acut sunt diferite în raport cu forma anatomopatologică, iar asocierea semnelor este înalt sugestivă. Semne radiologice în TEP acut: condensare triunghiulară sau leziune infiltrativă, ascensiunea unui hemidiafragm, revărsat pleural, atelectazii lamelare sau discoidale bazale, oligemie focală (s. Westermarck) – hipertransparență pulmonară locală prin vasoconstricție, hipermie în plămânul controlateral, dilatarea *a.pulmonare* unilateral cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar, dilatarea VD, dilatarea venei azygos și a venei cave superioare, dilatarea VS.

**Ecocardiografia** nu permite în prezent nici confirmarea nici excluderea completă a diagnosticului de TEP, dar poate depista schimbări hemodinamice care ar dovedi prezența TEP [10]. Cu această metodă se pot depista ocazional emboli care trec din cavitățile inimii spre plămâni; la fel **USG intravasculară** se folosește la patul bolnavului pentru depistarea embo-



lilor masivi [29]. Tipic pentru întărirea suspiciunii de TEP este încărcarea și disfuncția de VD în prezența semnelor de hipertensiune pulmonară.

**Scintigrafia pulmonară (de perfuzie-ventilație)** sugerează probabilitate înaltă de TEP acut și este mai indicată pentru diagnostic la cei fără patologii cardio-pulmonare [31]. Dacă scintigrafia de perfuzie-ventilație este negativă la pacienți cu probabilitate clinică joasă de TEP sau la pacienții cu probabilitate clinică moderată, dar cu rezultate negative la testul cu D-dimeri, investigații adiționale și tratament nu se mai indică [18, 30, 31]. O perfuzie pulmonară normală exclude TEP acut.

**CT- angiografia** cu contrast are o sensibilitate și specificitate foarte înaltă pentru detectarea embolilor situați în ramurile principale, lobare sau segmentare ale *a.pulmonare*, dar trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică, ignorarea acestui fapt poate duce la o nefropatie cauzată de contrast. Folosirea CT- angiografiei multide-

tector permite de a face secțiuni mai subțiri, reduce timpul scanării și ameliorează net vizualizarea vaselor segmentare și celor subsegmentare [24]. Studii recente au sugerat, că pacienții ambulatori cu suspecție la TEP și cu CT-angiografie negativă, se vindecă fără tratament [4, 17]. În unele studii științifice au fost combinate CT- angiografia și CT-venografia [16, 28], ce a dus la mărirea sensibilității până la 90% comparativ cu circa 83% la utilizarea numai a CT-spirală angiografică.

**Angiografia pulmonară** reprezintă „standardul de aur” în diagnosticul TEP cu valoare definitivă, cu o rată de complicații mică (0,6-1,5%).

Indicațiile angiografiei pulmonare sunt relativ limitate, deoarece evaluarea clinică, radiografia și scintigrafia pulmonară permit formularea unui diagnostic cu o probabilitate mare. Cele mai frecvente indicații la angiografia pulmonară sunt:

diagnostic incert de TEP masiv, planificarea unei terapii trombolitice, cu risc, în condițiile unui dia-

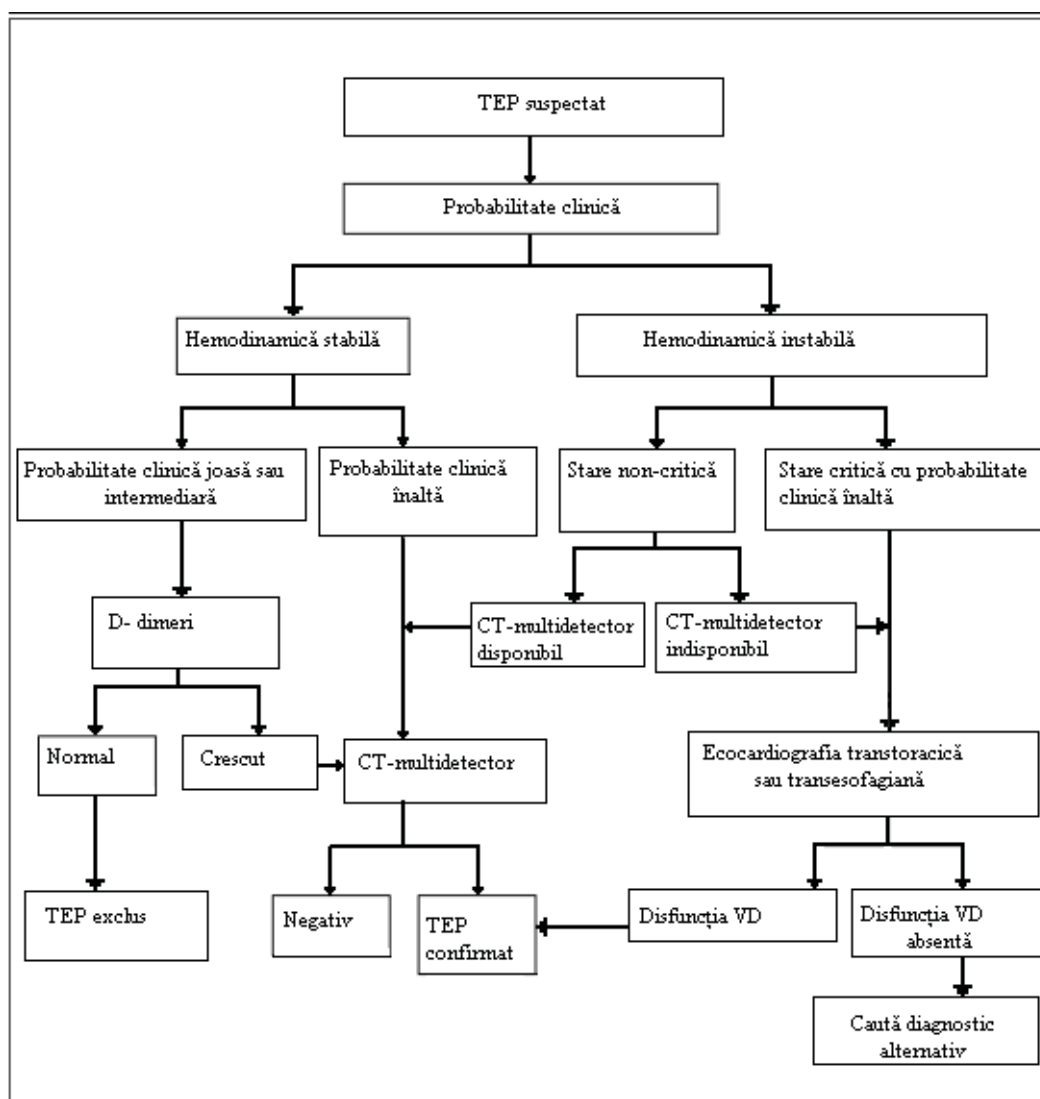


Fig. 1. Algoritm de diagnostic al TEP

gnostic nesigur pe date clinice și scintigrafice, stabilirea unei indicații chirurgicale de trombectomie pulmonară sau a unei intervenții la nivelul venei cave inferioare, suspiciune de hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică, în vederea deciziei unui tratament anticoagulant prelungit sau a unei intervenții chirurgicale.

Pentru diagnosticarea TVP, care ar putea fi sursa pentru TEP acut se vor utiliza investigații suplimentare (ultrasonografia Doppler cu semnal sonor sau color, CT- venografia, rezonanța magnetică nucleară, flebografia standard, flebografia digitală etc.).

Așa dar, TEP netratat este asociat cu mortalitate înaltă. Manifestările clinice ale TEP sunt de o mare diversitate și, în parte, sunt nespecifice. Suspiciunea de TEP necesită intervenții rapide cu teste de diagnostic, evaluarea factorilor de risc și probabilității clinice, empiric cu evaluarea clinică și a scorurilor de predicție clinică elaborate, dacă este posibil. Aprecierea clinică asociată cu testul D-dimeri, uneori poate evita necesitatea de metode imagistice. Dacă nu, se recurge la imagieria diagnostică. Algoritmul explorării pacientului cu TEP trebuie adaptat la gradul de severitate al manifestărilor clinice, în dependență dacă starea pacientului este hemodinamic stabilă sau instabilă (Fig.1) [15, 33].

#### Bibliografie selectivă

1. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R., *eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility*. Eur Respir J., 2003;21:374-6.
2. Bergqvist D, Lindblad B., *A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients*. Br J Surg 1985;72:105-8.
3. Bick RL., *Coagulation abnormalities in malignancy: a review*. Semin Thromb Hemost., 1992;18:353-72.
4. Christopher Study Investigators., *Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography*. JAMA., 2006;295:172-9.
5. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM., *Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review*. J Thromb Haemost., 2007;5:296-304.
6. Elliott CG., *Pulmonary physiology during pulmonary embolism*. Chest., 1992; 101: Suppl:163S-171S.
7. Elliott CG, Goldhaber SZ, Jensen RL., *Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Chest., 2005;128:3372-6.
8. Francis CW., *Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients*. N Engl J Med., 2007;356:1438-44. [Erratum, N Engl J Med., 2007;357:203].
9. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al., *Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism*. Blood., 1995;86:3685-91.
10. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al., *Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion*. Lancet., 1993;341:507-11.
11. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA, VTE Impact Assessment Group., *Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the U.S.* Blood., 2005;106:267a.abstract.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al., *An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial*. Ann Intern Med., 2006; 144:812-21.
13. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, et al., *A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism*. J Intern Med., 2006;260:459-66.
14. Leizorovicz A, Turpie AGG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A., *Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis: the SMART Study*. J Thromb Haemost., 2005;3:28-34.
15. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, et al., *Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score*. Ann Intern Med., 2006;144:165-71.
16. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD., *Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography*. Radiology., 2001;219:498-502.
17. Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF, Jackson JL., *Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography*. Ann Intern Med., 2004;141:866-74.
18. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al., *Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study*. Arch Intern Med., 1996;156:531-6.
19. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al., *Cardiac troponin T monitoring identifies a high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Chest., 2003;123:1947-52.
20. Righini M, Aujesky D, Roy P-M, et al., *Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism*. Arch Intern Med., 2004;164:2483-7.
21. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH., *High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)*. Blood., 1995;85:1504-8.
22. Rosendaal FR., *Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program., 2005:1-12.
23. Sandler DA, Martin JF., *Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?* J R Soc Med., 1989; 82: 203-5.
24. Schoepf U, Holzknrecht N, Helmberger TK, et al., *Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with*

thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology*, 2002;222:483-90.

25. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III., *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study*. *Arch Intern Med.*, 1998;158:585-93.

26. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. *Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease*. *Chest.*, 1991;100:598-603.

27. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. *D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review*. *Ann Intern Med.*, 2004;140:589-602.

28. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. *N Engl J Med.*, 2006;354:2317-27.

29. Tapson VF, Davidson CJ, Kisslo KB, Stack RS. *Rapid visualization of massive pulmonary emboli utilizing intravascular ultrasound*. *Chest.*, 1994;105:888-90.

30. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. *The diagnostic approach to acute venous thromboembolism: clinical practice guideline*. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1999;160:1043-66.

31. The PIOPED Investigators. *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)*. *JAMA.*, 1990;263:2753-9.

32. Virchow R. *Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Germany: Staatsdruckerei, 1856.

33. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. *Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism*. *Ann Intern Med.*, 1998;129:997-1005.

34. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. *Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer*. *Ann Intern Med.*, 2001;135:98-107.

35. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. *Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score*. *Arch Intern Med.*, 2001;161:92-7.

36. [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

### Rezumat

Articolul include revista literaturii de specialitate în care sunt prezentate actualități în epidemiologie, fiziopatologie, diagnostic clinic și paraclinic în tromboembolism pulmonar.

### Summary

**Pulmonary embolism: news in clinical and paraclinical diagnosis**

Article includes the literature review are presented news in epidemiology, pathophysiology, diagnosis clinical and paraclinical in the pulmonary embolism.

### Резюме

Статья включает обзор литературы в которой представлены современные данные по эпидемиологии, патофизиологии, клинической и параклинической диагностики при легочной тромбоэмболии.

## TOXOCAROZA – PROBLEMĂ ACTUALĂ DE SĂNĂTATE

**Corina Rotaru-Lungu, S. Ghinda,  
Larisa Procopișin**

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Din anul 1921 F. Fulleborn a sugerat posibilitatea de parazitism la om a unor specii atipice de ascariide care declanșează reacții alergice. În anul 1952, P. Castor prin noțiunea de *larva migrans* (larve migratoare) denumește fenomenul de migrare a larvelor unor nematode la nivelul țesuturilor unor gazde de portaj. Larva migrans reprezintă un grup mare de boli zoonotice, caracterizate prin următoarele particularități: omul reprezintă o gazdă anormală pentru larvă; la om, larvele nu se dezvoltă în viermi adulți; simptomatica este condiționată de migrarea larvelor sau viermilor imaturi și metaboliților lor în organele interne și tegumente. Forma cea mai frecventă a larvei migrans viscerale este toxocaroză [40].

Toxocaroză este o afecțiune parazitară determinată de obicei de *T. canis* (parazit specific câinelui), dar pot fi incriminați și alți agenți etiologici: *Toxocara cati* (parazit specific pisicii), *Ascaris suum* (parazit specific porcului), *Gnathostoma spp.* etc. Prima identificare a parazitului, cunoscut în prezent ca *Toxocara canis*, se datorează lui Weber (1782), ulterior, cercetările lui Loss (1911) aducând noi date asupra ciclului evolutiv la nematode [33, 40].

Toxocaroză are o răspândire ubicuitară, întâlnindu-se atât în țările cu climă caldă, cât și în cele cu climă temperată sau cu climă rece [35]. Este una din cele mai răspândite parazitoze la om, iar morbiditatea prin ea rămâne în ascensiune [35, 37, 54]. În prezent, activ se studiază situația epidemiologică a toxocarozei în diferite țări (în baza examenului seroepidemiologic). Studiile epidemiologice din regiuni separate semnalează decalaj marcat de infestare cu *Toxocara*: de la 2-4 % [9] la 92 % [18]. Acest dezacord poate fi explicat prin eterogenitatea contingentelor examinate după vîrstă și sex, caracteristicile geografice și climatice, numărul de animale-gazde rezidențiale pentru *Toxocara*, statutul socio-economic al populației. Pre-

zența câinelui și/sau pisicii în locuință este considerat drept principal factor de risc pentru boala umană [17, 54]. Se crede, că riscul de infectare revine copiilor în vîrstă de la 1,5 pînă la 4 ani [12, 38].

Din anul 1991 începe înregistrarea oficială a cazurilor de toxocaroză în Rusia. Astfel, anual se înregistrează o creștere a incidenței acestei patologii fiind, probabil, datorată optimizării metodelor de diagnostic. În anul 2000, incidența cazurilor de toxocaroză a crescut de 2 ori, comparativ cu anul 1999 și a constituit 0,8 la 100 mii populație. În anul 2004, indicele a ajuns pînă la 1,2 la 100 mii populație continuînd să crească în anul 2005 pînă la 1,3 la 100 mii populație, iar în anul 2006 incidența a crescut pînă la 61,5% în comparație cu 2005 și a constituit 2,1 la 100 mii populație [55].

Conform Centrului Național de Igienă și Epidemiologie [41] în anul 1998, în Belarusia, au fost înregistrate 16,7% cazuri de toxocaroză. Pentru comparație: prevalența ascaridiazeei constituia 1%. În anul 2000, în regiunile Minsk, Brest și Gomelisk în urma examinării a 318 persoane, anticorpi la toxocara au fost identificați la 96 din cei examinați, ceea ce constituie 30,2% [42].

Una din cauzele creșterii prevalenței toxocarozeei este numărul mare de cîini și nerespectarea regulilor de întreținere și îngrijirea lor, lipsa măsurilor de deparazitare al excrementelor lor, dintre care mai mult de 8% sunt infectate cu ouă de helminți [47]. La nivel mondial, cu *T. canis* sunt infestați aproximativ 40% de cîini [4]. Incidența toxocarozeei la cîinii vagabonzi, mai ales căței în vîrstă de 3-6 luni, în unele regiuni se apropie de 80-100% [53]. Se apreciază că 20% dintre cîinii din SUA (inclusiv căței) excretă *T. canis*. Deseori acești cîini își depun excrementele în locurile de joacă ale copiilor [20].

Potrivit unor surse, în Moscova, sunt infectate cu toxocara circa 32% din pisicile vagabonde [56], în Dublin - 42% [25], în partea de nord-est a Spaniei - 55% [6], în Mexico - 43% [22], în Franța - 31% [28]. Examinarea a 542 de pisici domestice din Japonia au arătat că cele mai infestate au fost animalele în vîrstă de 1-6 luni, care locuiesc în casă - 27,1% versus 17,9% pentru cele din afara locuinței [23, 30].

În Polonia, în anul 1990, a fost efectuat un studiu care prevedea examinarea solului, în cinci regiuni, în vederea aprecierii infestării cu *Toxocara*. Examinarea probelor de sol a prezentat infestarea lor inegală în locuri diferite. Astfel, s-au depistat mai frecvent ouă de toxocara în probele de sol din orașe (14%) decît în zonele suburbane și rurale (12%). Numărul de eșantioane pozitive din stradă au fost 19,3%, lîngă case - 18,6%, în nisipiere - 13,0%, parcuri - 10,5%, în zonele de joacă pentru copii - 9,4%, litoral - 3,4%.

În ansamblu, 53% din ouă a aparținut tipului *T. cati*, 34% - *T. Canis* [23].

Problema răspîndirii toxocarozeei în orașul Chișinău a fost studiată pentru prima dată de către V. Goraș în anul 1985, ulterior în anii 2004-2005 în Chișinău, a fost realizat un studiu, care a avut drept scop de a prezenta unele caracteristici epizootologice ale ascaridozei la cîine determinate de *Toxocara canis* și unele caracteristici epidemiologice ale toxocarozeei la om determinate de larva *T. Canis* la locuitorii mun. Chișinău [35]. Astfel, în a. 2004 s-a constatat un număr de 50000 de cîini vagabonzi; în a. 2005 cu 5000 de cîini mai mult (cîte 0,067 și 0,74 cîini vagabonzi pe cap de locuitor). Conform datelor lui V. Goraș și coaut., în 1985, în Chișinău erau 10000 de cîini casnici și vagabonzi. Așadar, în a. 2005 numărul de locuitori, în comparație cu a. 1985, în Chișinău a crescut de aproximativ 1,2 ori, pe cînd numărul cîinilor s-a majorat de 5,5 ori. Toxocaroză intestinală a fost determinată la 19,4% din 1459 de cîini și căței casnici din Chișinău; cu 1,45 ori mai puțin decît la cîinii și cățeii vagabonzi și casnici din Moscova. Prezența ouălor de *T. canis* a fost determinată în 25,6% din 944 de probe de sol, colectate din diverse sectoare ale Chișinăului. V. Goraș și coaut., în a. 1981-1982 au determinat ouă de *T. canis* în 10,9% din probe, sau de 2,4 ori mai puțin decît în a. 2004-2005. În cadru aceluiași studiu s-a constatat cel mai mare indice al rezultatelor seropozitive (30,2 %), înregistrat la copii în vîrstă de 7-12 ani [35].

Potrivit unor studii [27], raportul cazurilor de toxocaroză la om cauzate de *T. canis* și *T. cati* constituie respectiv 67% și 33%. Viermele adult de *T. canis* măsoară 4-18 cm în lungime și parazitează intestinul subțire al gazdei. Aici, femelele depun între 20 000 și 200 000 de ouă neembrionate pe zi, care se elimină prin materiile fecale. Deoarece intensitatea invaziei la gazdele specifice poate ajunge la zeci de exemplare de paraziți, ei zilnic elimină în mediul extern milioane de ouă de toxocara [1, 22, 32]. În mediul extern, în condiții de umiditate și temperatură de peste 15°C, ouăle devin infestante în 15-20 de zile, rezistînd timp îndelungat (mai mulți ani) [1, 38, 50]. Unii autori [36], au demonstrat că ouăle de *T. canis* pot rezista la acțiunea diferitelor substanțe chimice, fiind capabile să se dezvolte chiar și în soluții concentrate de sulfat de cupru, clorură de mercur, sulfat de zinc, nitrat de sodiu, clorură de potasiu.

De obicei, transmiterea de *Toxocara* la om are loc prin ingestia de ouă infectate [7, 8, 16]. Atît ouăle de *Toxocara canis* cît și de *Toxocara cati* necesită o perioadă de incubație de mai multe săptămîni în afara gazdei înainte de a deveni contagioase, astfel încît ouăle proaspete nu pot provoca toxocaroză [8,

15, 21]. Muștele pot transporta și răspîndi ouăle de *Toxocara* contaminînd diferite obiecte, suprafețe și produse alimentare [14]. Spălătul pe mâini înainte de masă este o metodă bună pentru a preveni răspîndirea germenilor [7, 15]. Oamenii nu sunt singurele gazde accidentale de *Toxocara*. Consumul în alimentație al cărnii de iepure, pui, oaie poate condiționa infectarea; larvele închistate în carnea animalului poate reactiva și migra într-o gazdă umană, cauzînd toxocaroză. De aceea, pentru a evita transmiterea trebuie acordată o atenție deosebită prelucrării termice a alimentelor [14, 21].

Răspîndirea largă a toxocarozii printre animale este favorizată de mecanismul perfect de transmitere a agentului, care include cîteva căi: directă (infectarea cu ouă din mediul înconjurător), intrauterină (infectarea fătului cu larve prin placentă), transmamară, de asemenea infectarea prin intermediul gazdelor-rezervuar [1].

Unii cercetători admit transmiterea transplacentară și transmamară a toxocarozii de la femeile însărcinate sau care alăptează. Pe cîini, a fost demonstrat că larvele de *Toxocara* pot supraviețui în țesuturi mai mulți ani, iar migrarea lor poate fi activată în perioada de sarcină sau lactație. În așa fel, confirmînd posibilitatea transmiterii transplacentare și transmamară la căței [46]. În același timp, examinarea sîngelui din cordonul ombilical al nou-născuților de la mame seropozitive la *T. canis* a demonstrat lipsa anticorpilor antitoxocara IgM în probele colectate, demonstrînd imposibilitatea transmiterii transplacentare al infecției cu *Toxocara* la om [10]. Ipoteza despre transferul transplacentar de larve de *T. canis* de la mamă la făt a fost contestat și de către M. R. Taylor și coautorii săi (2005). Cincizeci și două perechi de eșantioane de sânge matern și din cordonul ombilical au fost testate pentru identificarea anticorpilor specifici antitoxocara. În probele de sânge din cordonul ombilical nu au fost identificate nici un izotip IgG, ceea ce desemnează lipsa transmiterii transplacentare [55].

Obiceiurile de joacă ale copiilor și atracția lor pentru animalele de companie îi expune la un risc de infecție mai mare decît pe adulți. Fenomenul "pica" este estimat drept principal factor de risc pentru boala umană [13, 14, 21]. Picacismul și în special geofagia cresc riscul de infectare cu toxocaroză de 1,6 și 4,3 ori [1, 36]. Numărul de copii predispuși geofagiei constituie 10,3-23,3 % [36].

După ce sunt ingerate de om, ouăle parazitului eclozează la nivel intestinal trecînd în circulația sanguină prin peretele intestinal. La omul adult, parazitul se fixează în viscere sub formă de larve. Întrucît omul reprezintă o gazdă anormală pentru larve, acestea nu ajung la maturitate sexuală, deci nu se reproduc în organismul uman [49].

În cursul fazei de migrare viscerală, larvele exercită o acțiune mecanică, traumatică, infecțioasă (pot vehicula bacterii și virusuri preluate din tubul digestiv) și toxicoalergică asupra țesuturilor. Simptomele apar mai ales în condițiile în care larvele sunt omorîte. Prin urmare, apare eozinofilia, hipergammaglobulinemia cu hiper-IgE [31, 45, 51] și necroza tisulară; reacția fiind mai puțin intensă în ochi. În parenchimul hepatic sau în alte localizări, larvele induc hiperplazia țesutului conjunctiv și o intensă reacție inflamatorie rezultînd granuloame eozinoflice de 1-2 mm în care larvele pot rămîne viabile pînă la 2 ani. În final, ele se pot calcifica sau se pot dezintegra, fiind resorbite de macrofage [3, 31, 39, 48]. Producția cronică de antigen parazitar și stimularea continuă a sistemului imun poate duce la o permanentă "alertă imună", care poate sta la baza manifestărilor respiratorii sau/și cutanate, recurente [45, 51].

Simptomatologia este extrem de polimorfă și este determinată de încărcarea parazitară (numărul de ouă înghițite), de frecvența infectărilor, distribuția anatomică a larvelor și de răspunsul imun al gazdei. Printre simptome clinice la pacienții cu toxocaroză serologic confirmată s-au identificat [19] dureri abdominale (41%), cefalee (12%), eozinofilie (9,2%), limfadenopatie (7,0%), simptome neurologice (5,1 %), erupții cutanate (4,6%), pneumonie (4,6%), alergii (4,6%), simptome de ochi (3,2%), dureri musculare (2,8%), hepatomegalie (2,85 %), febra (2,3%).

Infecția cu *Toxocara* poate provoca 2 sindroame: Larva migrans visceralis (LMV) și larva migrans ocularis (LMO). Z.S. Pawlowski [26] a propus să se diferențieze următoarele forme clinice de toxocaroză: sistemică (clasic larva migrans visceralis, VLM); localizată (ocular, nevralgic); ascunsă; asimptomatică. Această clasificare, nu include formele cutanată și astmatică și din acest motiv nu a fost acceptată.

Larva migrans visceralis (LMV) se întîlnește atît la copii cu un istoric de pică cît și la adulți. Datele literaturii menționează o incidență crescută al acestei patologii la copilul mic, între 2 și 5 ani (în special la cei cu geofagie) [2, 43] și include ca manifestări majore: febră (80%), tuse cu wheezing (60-80%), convulsii (20-30%), dureri abdominale și convulsii [5, 20, 44]. Examenul clinic obiectiv evidențiază: hepatomegalie (65-87%), leziuni cutanate urticariene (20%), adenopatii (80%) [11]. Persoanele cu infecții ușoare fac o formă latentă care poate evolua asimptomatic sau cu simptome nespecifice: dureri abdominale, tuse cefalee, tulburări ale somnului în prezența unei serologii pozitive pentru *Toxocara* și de cele mai multe ori a unei hipereozinofilii.

Larva migrans ocularis (LMO) poate fi determinată de migrarea în ochi a unei singure larve. De ace-

ea în istoricul bolii poate să nu intervină pica sau contactul cu câinele și pot lipsi multe din semnele clinice asociate migrării larvelor (eozinofilia, leucocitoza, anticorpii specifici). Larva migrans ocularis se întâlnește la adulți și copii mari (10-16 ani), este localizată unilateral și se manifestă prin strabism, diminuarea acuității vizuale și congestia ochiului. Manifestările oculare includ: scăderea acuității vizuale (84%), strabism (10%), endoftalmie (6%), ochi "roșu dureros" cu edem periorbital (2%) [31]. Persoanele cu LMO nu prezintă manifestările sistemice întâlnite în LMV. Semnele clinice sunt restrânse la ochi și trebuie diferențiate de celelalte boli oculare, inclusive retinoblastomul cu care uneori este confundat [20, 52].

Determinarea sindromului larva migrans visceralis este dificilă, întrucât larvele pot fi decelate numai în spută sau în biopsat, în special hepatic. În urma biopsiei hepatice se identifică larvele înconjurate de granulom eozinofilic [38]. Întrucât procedura este invazivă și rareori indicată, totuși diagnosticul se stabilește în baza criteriilor clinice. Eozinofilia ( $>500 / m^3$ ) găsită la o persoană expusă contactului cu câinele parazitat și care prezintă hepatomegalie și o suferință pulmonară cronică sugerează această condiție. Printre modificările biologice frecvent întâlnite se numără hiperleucocitoza (între 20 000-100000/mm<sup>2</sup>) și uneori o creștere a VSH și gamaglobulinelor. Noile tehnici imagistice, ecografia și computer tomografia, pot fi folosite pentru detectarea și localizarea leziunilor granulomatoase determinate de Toxocara.

Prevalența și incidența toxocarozii nu este cunoscută cu exactitate, deoarece examinările de laborator care permit precizarea diagnosticului se limitează doar la teste serologice [29, 32]. Testele imunologice constituie metoda specifică de diagnostic și permite evidențierea anticorpilor (IgG, IgE) către Toxocara. Evidențierea anticorpilor circulanți anti Toxocara prin reacția imunoenzimatică (ELIZA) are un grad înalt de sensibilitate (78%) și specificitate (92 %). Examenul coproparazitologic este negativ în orice parazitoză sistemică din cauza "impasului parazitologic" (în organismul uman larva nu se transformă în vierme adult) [20, 24].

Problema tratamentului specific în toxocaroză deocamdată nu este elucidată complet. Pot fi folosite următoarele preparate antihelmintice: mebendazolul, albendazolul, tiabendazolul. Toate prezintă eficacitate asupra larvei în migrare, dar sunt insuficient de efective asupra larvelor aflate în granulemă [34, 36, 52]. Cel mai indicat preparat este albendazolul, cu toate că și alți derivați al benzimidinei prezintă efect similar [26].

Eficacitatea tratamentului se va baza pe dinamica manifestărilor clinice, eozinofiliei și testelor serologi-

ce. Reducerea treptată și/sau dispariția simptomelor clinice va fi considerată drept indicator corectitudinii al tacticii de tratament. Pentru a reduce numărul de larve migratoare de toxocara, se permite (în cazul în care eozinofilia și analiza serologică sunt moderat pozitive) o singură cură de tratament cu albendazol [26, 34, 40]. Ca urmare, nivelul de anticorpi specifici se reduce, dar declinul este lent și va fi observat doar la o parte din pacienții tratați. Aparent, acest lucru se întâmplă din cauza stimulării prelungite a sistemului imunitar al gazdei de către antigenul parazitului [36, 40]. În cazul în care nu se observă o ameliorare a stării generale și al indicilor de laborator, cura de tratament specific va fi repetată peste 3-4 săptămâni. Uneori sunt necesare 4-5 cure de tratament. Majorarea dozei chimioteraputelor sau al numărului de cure de tratament nu poate fi considerată universală și sigură în creșterea eficacității tratamentului [36].

Profilaxia acestei maladii este o problemă complexă medico-veterinară. Respectarea regulilor de igienă, evitarea geofagiei, tratarea câinilor purtători de paraziți reprezintă măsuri utile de combatere a acestei parazitoză.

Problema toxocarozii viscerale la om în republica noastră este foarte actuală. Este necesar de efectuat studii epidemiologice pentru a aprecia care este gradul infestării locurilor de joacă pentru copii și/sau efectuarea unor studii populaționale pentru a cerceta prevalența toxocarozii în colectivitățile de copii (de exemplu la grădiniță), de a crește specificitatea metodelor de serologice de diagnostic în toxocaroză și de a extinde disponibilitatea lor. Este insuficient studiată acțiunea cantității materialului invaziv asupra stabilirii relației gazdă-parazit în această helmintoză și interrelația toxocarozii cu afecțiunile alergice și respiratorii atât la copii cât și la adulți. Regimurile de tratament necesită perfecționare. Aplicarea metodelor de imunocorecție par a fi raționale în aplicare. Trebuie de elaborat o sistemă suplimentară de investigații de laborator, capabilă să asigure o estimare fiabilă a rezultatelor tratamentului.

#### Bibliografie selectivă

1. Andrieș L., Raba T., Țurcanu A., Barbu D. *Toxocaroză*. Materiale metodice. 2003; 20.
2. Bahnea Roxana-Gabriela, Ivan A., Cârdei E., Luca Mihaela Cătălina, Stoica Ortansa, Luca Mariana. *Studiu clinic și de laborator retrospectiv, asupra cazurilor de toxocaroză la copiii spitalizați în perioada 2005-2008*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. 2008; 112 (4): 938.
3. Baltă Madalina, Popescu Mara, Crișan Emilia, Șerbescu Aneta, Didilescu Cristian. *Toxocaroză pulmonară – prezentare de caz*. Revista medicală română. 2010; 1(4): 280.
4. Barriga O. *Veter. Parasitol.* 1998; 29: 195-234.

5. Bourdeau P. *Toxocara canis. Infestation du chien et de l'homme; methods de lutte.* Le point veterinaire. 1986; 18: 551-565.
6. Calvete C., Lucientes J., Castillo J.A. et al. *Veter. Parasitol.* 1998; 75 (2-3): 235-240.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Parasitic diseases. *Fact Sheet: Toxocariasis.* 5 Nov. 2007 19 Jan. 2009. [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/toxocara/factsht\\_toxocara.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/toxocara/factsht_toxocara.htm)
8. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Parasitic diseases. "Guidelines for Veterinarians: Prevention of Zoonotic Transmission of Ascarids and Hookworms of Dogs and Cats." 27 Sept. 2004 19 Jan. 2009 <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/ascaris/prevention.htm>
9. Cilla G., Peres-Trallero E., Gutierrez C. et al. *Eur. J. Epidemiol.* 1996; 12 (5): 541-543.
10. Coati N., Schnieder T, Epe C. *Vertical transmission of Toxocara cati Schrank 1788 (Anisakidae) in the cat// Parasitological Researches.* 2004; 92 (2): 142-146.
11. Crețu Carmen-Michaela. *Toxocara Spp si toxocaroză umana.* Ed. Carol Davila. 2002.
12. De Andrade L.D. *Rev. patol. trop.* 2000; 29(2): 147-159.
13. Despommier D. *Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects.* *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16 (2): 265-272. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=153144>.
14. Holland, Celia and H.V. Smith. *Toxocara: The Enigmatic Parasite. Wallingford, UK and Cambridge, MA: CABI Publishing.* 2006; 26 Jan. 2009. <http://site.ebrary.com/lib/stanford/docDetail.action?docID=10157926>
15. Huh, Sun and Sooung Lee. *eMedicine from WebMD. Toxocariasis.* 20 Aug. 2008. 26 Jan. 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/229855-overview>
16. Johnstone Colin. University of Pennsylvania. *The Nematodes.* 24 Jan. 2000. 26 Jan. 2009 [http://cal.vet.upenn.edu/projects/merial/Nematodes/nems\\_top.ht](http://cal.vet.upenn.edu/projects/merial/Nematodes/nems_top.ht)
17. Ljungstrom I., Van Knapen F. *Scand. J. Infect. Dis.* 1989; 21: 87 - 93.
18. Magnaval J.F., Michault A., Calon N., Charlet J.P. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; 88 (5): 531-533.
19. Malafiej E., Spiewak E. *Wiadomosci Parazytologiczne.* 2001; 47 (4): 805-810.
20. Matei D., Gherghina I., Cintează Eliza. *Infestația ci toxocara canis la copil.* *Practica medicală.* 2006; 1 (1-2): 35-39.
21. Markell, Edward K. and Marietta Voge. *Markell and Voge's Medical Parasitology.* 9th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2006.
22. Martinez-Barbabosa I., Ruiz-Gonzales L.A., Gutierrez-Quiroz M. et al. *Bol. Chil. Parasitol.* 1997; 52 (1-2): 12-17.
23. Mizgajska H., Jarosz W., Rejmenciak A. *Wiad. Parazytol.* 2001; 47(3): 399-404.
24. Moraru D., Cârdei E., Anton D, Bozomitu L. *Sindromul Larva migrans visceralis (Toxocaroză) la copil – în pediatrie.* 2000; XLIX (3): 279-287.
25. O'Lorcain P. *J. Helminthol.* 1994; 68 (4): 331-336.
26. Pawlowski Z.S. *Acta parasitologica.* 2000; 45 (3): 139.
27. Petithory J.C., Beddock A. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.* 1997; 15 (2): 199-211.
28. Petithory J.C., Vandemeulebroucke E., Joysserance P., Bisognani A. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.* 1996; 14 (1): 79-84.
29. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V., Gorelco T., Conovali C., Pavlov Iu. *Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova.* *Curierul medical.* 2007; 1 (295): 41-43.
30. Itoh Naoyuki. *J. Jap. Assoc. Infec. Dis.* 2000; 74 (10): 824-827.
31. Rădulescu Simona, Ernest A. Meyer. *Parazitologie medicală.* 1994; 333.
32. Rădulescu Simona. *Parazitoze ale aparatului respirator – Pneumologia.* Ed. Carol Davila. 2008.
33. Singer Cristina, Stancu Polixenia, Coșoveanu Simona, Constantin Rodica, Trașcă Diana-Maria, Anghelina Liliana. *Toxocaroză-cauză de hipereozinofilie la copil.* *Craiova medicală.* 2007; 9 (2): 183-185.
34. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, Aug. 2004.
35. Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac R., Rață S., Terteac L., Goraș V., Stancu V. *Ascaridoza cîinelui și toxocaroză în orașul Chișinău.* *Curierul medical.* 2006; 6: 13-15.
36. Адаменко Г., Никулин Ю. *Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения Медицинские новости.* - 2004; 2: 31-36.
37. Адуладзе К. *Паразитология и инвазионные болезни сельскохозяйственных животных.* 1982; 496.
38. Алексеева М. *Мед. паразитология.* 1984; 6: 66-72.
39. Бабак О. *Роль и место тканевых паразитозов в патологии человека.* 2009; 25: 39.
40. Бекиш О., Бекиш Л. *Токсокароз: эпидемиологические, диагностические, клинические и терапевтические аспекты.* *Медицинские новости.* 2003; 3: 6-10.
41. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: Информ.-аналит. бюлл. за 1998 г. / Республ. центр гигиены и эпидемиологии. 1999; 24.
42. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: Информ.-аналит. бюлл. за 2000 г. / Республ. центр гигиены и эпидемиологии. 2001; 25.
43. Захарова И., Хинтинская М., Катаева Л., Бережная И., Малова Н., Лепишева И. *Токсокароз у детей.* *Российский педиатрический журнал.* 2001; 6: 48-50.
44. Куропатенко М. *Влияние паразитозов на течение бронхиальной астмы у детей* 2003; 23.

45. Куропатенко М., Желенина Л. *Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитозами*. 2006; 3: 22-28.
46. Лебедева О.В. *Эпидемиология токсокароза в Санкт-Петербурге*. 2006; 23.
47. Лысенко А., Константинова Т., Авдюхина Т. *Токсокароз*. 2000; 78-80.
48. Палеева Н. *Болезни органов дыхания*. 1989; 2: 287-291.
49. Токмалъев А. *Гельминтозы человека: клинико-патологические особенности, современное состояние диагностики и лечения*. 2007; 9: 42-45.
50. Скрябин К., Петров А. *Основы ветеринарной нематодологии*. 1964; 527.
51. Токмалаев А.К. *Гельминтозы человека*. Рус. Мед. журнал. 2001; 9 (1617): 690-693.
52. Гумольская Н. И. *Токсокароз: современный подход*. www.medlinks.ru
53. Фролова С. Б., Волков Г. М., Бормотов Н. И. *Мед. паразитология*. 1997; 4: 21-24.
54. Чистенко Г. Н., Карасев Н. Ф., Ятусевич А. И. *Эпидемиология, эпизоотология и профилактика свиного аскаридоза, токсокароза и эхинококкоза у человека, сельскохозяйственных и домашних животных*. 1997; 32.
55. Шпилевая Т. И., Куропатенко М. В., Тихомирова О. В. *Распространенность токсокароза и его особенности у беременных*. Сибирский медицинский журнал. 2008; 7: 8-10.
56. Ястреб В. Б., Белоусов М. Н. *Паразитарное загрязнение мегаполиса Москвы*. 1994; 53-54.

### Rezumat

Toxocaroză este o infecție accidentală a omului cu larvele unor nematode intestinale, paraziți naturali ai unor animale, din genul *Toxocara*. Măștile debutului în bolile parazitare pot întârzia diagnosticul, cu implicații imprevizibile pentru sănătate. Numai o investigație complexă clinică și paraclinică poate evita tergiversări diagnostice, formule de compromis cu tratamente inadecvate, insuficient de fundamentate de rezultatele investigațiilor.

### Summary

#### Toxocariasis – actual health problem

Toxocariasis is an unintended infection from *Toxocara* gender of human being with the larva of some intestinal nematodes, natural parasites of animals.

The debut's masks in parasitic diseases may delay diagnosis, with unpredictable implications for health. Only a clinical and paraclinical complex investigation can avoid diagnostic delays and compromise formula with inadequate treatments insufficient based of investigations results.



### Recomandări pentru autori

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei.**

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

**2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

**5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, director

**6. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

**7. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

**8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

**9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie, “Chiril Draganiuc”**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Virnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor,  
director

**10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

**11. Centrul Național de Sănătate Publică.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, doctor în medicină, director

**12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.**

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

**13. Centrul Național de Management în Sănătate.**

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

**14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

**15. Centrul Health Forever International.**

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai Ciocanu**, profesor universitar, director

**DRAGI CITITORI,**

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 6.10.2011

Coli de tipar 29,5

Format 60x84/8

Tiraj 260 ex.

Comanda nr. 68

Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei  
mun. Chişinău, str. Petru Movilă, 8