ACADEMIA DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL ACADEMIEI DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI

ŞTIINŢE MEDICALE

REVISTĂ ŞTIINŢIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(69)/2021

Materialele Conferinţei Ştiinţifice consactrată aniversării a 90 de ani de la naşterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc.

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Ştiinţă şi Dezvoltare Tehnologică al AŞM şi a Consiliului Naţional de Acreditare şi Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Revista este publicată cu suportul financiar al IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69

CHIȘINĂU 2021

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău Republica Moldova

REDACTOR ONORIFIC

Ţîbîrnă Gheorghe, acad., dr. hab., USMF „Nicolae Testemiţanu“ Republica Moldova.

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCŢI

Emil Ceban, prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ Republica Moldova.
Stanislav Groppa, acad. dr. hab,. prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ Republica Moldova.

COLEGIUL DE REDACŢIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova).
Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova);
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, MECC (Republica Moldova)
Olga Tagadiuc, dr. hab. şt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Paladi Gheorghe, acad., Institutul Naţional de Cercetări Economice, MECC (Republica Moldova)
Zota Eremia, m.c., dr.hab., prof., IMSP Institutul de Medicină Urgentă (Republica Moldova);
Opopol Nicolae, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Prisacari Viorel, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Ghicavîi Victor, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Gladun Sergiu, dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului (Republica Moldova)
Zapuhlîh Grigore, dr. hab., prof. univ., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie (Republica Moldova)
Ciocanu Mihail, dr. hab., prof. univ., IMSP Institutul de Medicină Urgentă (Republica Moldova)
Poleacov Vladimir, acad., prof., Academia Ştiinţe Medicale din Federaţia Rusă (Rusia)
Robert Piet van Oort, prof. univ. Centrul medical Groningen (Olanda)
Popescu Irinel, prof. univ., Institutul de boli digestive și transplant hepatic Fundeni, București (România)
Eremia Alexandru, prof., Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca (România)
Forna Norina Consuela, prof., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Iași (România)
Stratan Valentina, dr., conf. cerc., IMSP Institutul Oncologic (Republica Moldova)
Iavorschi Constantin, dr. hab., prof. cerc., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc“ (Republica Moldova)
Grosu Aurel, dr.hab., prof.univ., USMF „N. Testemiţanu“ (R.Moldova)
Popa Bogdan, prof. univ., Universitatea Politehnică din București, București (România)
Spînu Constantin, dr. hab., prof. univ., Centrul Naţional de Sanătate Publică (Republica Moldova)
Moldovanu Ion, dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Ciobanu Gheorghe, prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Burlacu Valeriu, prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Toma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical Schooldisabled, Heraklion, Grecia
Neamţu Mihai-Leonida, prof. univ., Spital Clinic de Pediatrie, Sibiu, România
Manea Mirela, prof.univ., Spitalul Clinic de Psihiatrie „Profesor Doctor Alexandru Obregia”, București, România
Calenici Oleg, prof. univ., Havre, Franţa
Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Universitatea Paris, Paris, Franţa
Cervera Ricard, prof. univ., Universitatea din Barselona, Barcelona, Spania
Levy Roger, prof. univ., Universitatea de Stat din Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazilia
Cobâleanschi Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)
Spinei Aurelia, prof.univ., USMF „Nicolae Testemiţanu“ (Republica Moldova)

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

Năstase Corneliu, dr., conf. cerc., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie,
Elena Tudor, dr. șt. med., conf. cerc.

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Adresa redacției:
Bd. Ştefan 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

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuță Ion, univ. Prof., Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

Ţîbîrnă Gheorghe, acad., PhD, SUMPh „Nicolae Testemiţanu“ Republic of Moldova.

DEBUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemiţanu“ Republic of Moldova.
Stanislav Groppa, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh „Nicolae Testemiţanu“ Republic of Moldova.

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu“ (Republic of Moldova).
Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu“ (Republic of Moldova)
Gudumac Eva, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu“ (Republic of Moldova)
Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sanocreatology, (Republic of Moldova)
Olga Tagadiuc, Dr. Hab. med., professor, SUMPh "Nicolae Testemitanu" (Republic of Moldova)
Paladi Gheorghe, acad., National Institute of Economic Research, MECC (Republic of Moldova)
Zota Eremia, m.c., PhD, professor, Institute of Emergency Medicine (Republic of Moldova)
Opopol Nicolae, Ph.D., PhD, professor, SUMPh "Nicolae Testemitanu" (Republic of Moldova)
Prisacari Viorel, PhD, University Professor, SUMPh "Nicolae Testemitanu" (Republic of Moldova)
Ghicavîi Victor, PhD, PhD, University Professor, SUMPh "Nicolae Testemitanu" (Republic of Moldova)
Gladun Sergiu, PhD, Mother and Child Institute (Republic of Moldova)
Zapuhlîh Grigore, PhD, Prof., Institute of Neurology and Neurosurgery (Republic of Moldova)
Ciocanu Mihail, PhD, Univ. Professor, Institute of Emergency Medicine (Republic of Moldova)
Poleacov Vladimir, acad., Prof., Academy of Medical Sciences of the Russian Federation (Russia)
Robert Piet van Oort, prof., University Medical center Groningen (Olanda)
Popescu Irinel, univ. Prof., Institute of Digestive Diseases and Liver Transplant Fundeni, Bucharest (Romania)
Eremia Alexandru, prof., University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca (Romania)
Forna Norina Consuela, prof., University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa“, Iași (Romania)
Stratan Valentina, PhD, Associate Professor, IMSP Oncological Institute (Republic of Moldova)
Iavorschi Constantin, PhD, research professor, Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc” (Republic of Moldova)
Grosu Aurel, PhD, Prof., „Nicolae Testemitanu” USMF (Republic of Moldova)
Popa Bogdan, univ. Professor, Polytechnic University of Bucharest, Bucharest (Romania)
Spinu Constantin, Ph.D., Prof., National Center for Public Health (Republic of Moldova)
Moldovanu Ion, PhD, professor, SUMPh „Nicolae Testemitanu” (Republic of Moldova)
Ciobanu Gheorghe, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu” (Republic of Moldova
Burlacu Valeriu, univ. Prof., SUMPh "„Nicolae Testemitanu” (Republic of Moldova)
Thomas Ian, University Professor, George Washington University, Washington, USA
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical Schooldisabled, Heraklion, Grecia
Neamţu Mihai-Leonida, univ. Prof., Pediatric Clinical Hospital, Sibiu, Romania
Manea Mirela, university professor, Clin. Hosp. of Psychiatry „Prof. Doctor Alexandru Obregia”, Bucharest, Romania
Calenici Oleg, univ. Prof., Havre, France
Plouin Pierre-Francois, university professor, University of Paris, Paris, France
Cervera Ricard, professor, University of Barcelona, Barcelona, Spain
Levy Roger, Professor, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Cobâleanschi Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu“ (Republic of Moldova)
Spinei Aurelia, prof. Univ., SUMPh „Nicolae Testemitanu” (Republic of Moldova)

EXECUTIV EDITOR OF NUMBER

Năstase Corneliu, PhD, Associate Professor, Institute of Physiology and Sanocreatology
Elena Tudor, associate professor,

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Мереуцэ Ион, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Р.М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырна Георге, акад., проф., ГУМиФ «Николае Тестемицану», Республика Молдова.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмиль Чебан, унив. проф., ГУМиФ "Николае Тестемицану», Республика Молдова.
Станислав Гроппа акад., др. хаб., проф., ГУМиФ «Николае Тестемицану», Республика Молдова.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» (Республика Молдова).
Гидирим Георге, акад., проф., ГУМиФ «Н. Николае Тестемицану» (Республика Молдова)
Гудумак Ева, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» (Республика Молдова)
Фурдуй Теодор, акад., PhD, Институт физиологии и санокреатологии, (Р. Молдова)
Ольга Тагадюк, др. мед., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» (Республика Молдова)
Паладий Георге, акад., Национальный Институт Эконом. Исследований, МЕСС (Р. Молдова)
Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины (Р. Молдова)
Опопол Николае, чл. корр., др. хаб, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану» (Р. Молдова)
Присакарь Виорел, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану» (Р. Молдова)
Гикавый Виктор, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Николае Тестемицану» (Р. Молдова)
Гладун Серджиу, д.м.н, Институт матери и ребенка (Республика Молдова)
Запухлых Григоре, д.м.н., проф. Институт неврологии и нейрохирургии (Р. Молдова)
Чокану Михаил, д.м.н, проф. унив., Институт Неотложной Медицины (Р. Молдова)
Поляков Владимир Александрович, акад., проф., А.М.Н. Российской Федерации (Россия)
Роберт Пит ван Оорт, проф., Университетский медицинский центр Гронингена (Оланда)
Попеску Иринель, проф. унив., Ин-т болезней органов пищеварения и трансплантации печени Фундень, Бухарест (Румыния)
Еремия Александру, проф., Университет Медицины и Фармации, Клуж-Напока (Румыния)
Форна Норина Консуэла, проф., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Яссы (Румыния)
Стратан Валентина, проф., доцент, Онкологический институт (Республика Молдова)
Яворский Константин, д. м. н проф. исслед., Институт фтизиопневмологии им. Кирилла Драганюка (Республика Молдова)
Гросу Аурел, д. м. н, профессор, ГУМ и Ф им. Николае Тестемицану (Республика Молдова)
Попа Богдан, проф. унив., Политехнический университет Бухареста, (Румыния)
Спыну Константин, д. м. н., проф., Национальный Центр Общест. Здравоохранения (Р. Молдова)
Молдовану Ион, д. м. н, профессор, ГУМ и Ф «Николае Тестемицану» (Республика Молдова)
Чобану Георге, проф. унив., ГУМ и Ф "Николае Тестемицану" (Республика Молдова)
Бурлаку Валериу, унив. проф., ГУМ и Ф "Николае Тестемицану" (Республика Молдова)
Тома Ян, профессор, Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США
Караманоу Марианна, проф. унив., Медицинская школа Критского университета, Ираклион, Греция
Нямцу Михай-Леонида, унив. проф., Детская клиническая больница, Сибиу, Румыния
Манеа Мирела, проф. унив. Клин. психиат. больницы им. "доктора Александру Обрежа", Бухарест, Румыния
Каленичь Олег, унив. Проф., Гавр, Франция
Плуэн Пьер-Франсуа, профессор Парижского университета, Париж, Франция
Сервера Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания
Леви Роджер, профессор, Государственный. университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия
Кобылянский Олег, унив. проф., ГУМ и Ф «Николае Тестемицану» (Республика Молдова)
Спиней Аурелия, проф. унив., ГУМ и Ф им. "Николае Тестемицану" (Республика Молдова)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Нэстасе Корнелиу, д.м.н., доцент Института физиологии и санокреатологии
Елена Тудор, канд. мед. наук., доцент

© Secţia Ştiinţe ale vieţii a Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2021

CUPRINS	SUMMARY	СОДЕРЖАНИЕ	
Elena Tudor. Un nume înscris pe frontispiciul Institutului de Ftiziopneumologie – CHIRIL DRAGANIUC	***Elena Tudor***. A name inscribed on the frontispiece of the Institute of Phthisiopneumology – CHIRIL DRAGANIUC	***Елена Тудор.*** Имя вписанное на фронтисписе Института Фтизиопневмологии. – КИРИЛЛ ДРАГАНЮК	**9**
STUDII ŞI SINTEZE	**STUDIES AND SYNTHESIS**	**ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ**	
Atajan Ergeshov, Larisa Rusakova, Sergey Sterlikov. Tendințele tuberculozei în Federația Rusă.	***Atajan Ergeshov, Larisa Rusakova, Sergey Sterlikov.*** TB trends in the Russian Federation.	***Атаджан Эргешов, Лариса Русакова, Сергей Стерликов.*** Динамика эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации.	**12**
Ion Haidarlî, Elena Tudor, Sofia Alexandru, Lidia Rîvneac, Valentina Bolotnicov, Evghenia Cula, Mariana Guțu-Grecu, Irina Marusceac. Structura letalității prin recidiva tuberculozei pulmonare.	***Ion Haidarlî, Elena Tudor, Sofia Alexandru, Lidia Rîvneac, Valentina Bolotnicov, Evghenia Cula, Mariana Guțu-Grecu, Irina Marusceac.*** Characteristics of deaths by recurrence of lung tuberculosis.	***Ион Хайдарлы, Елена Тудор, София Александру, Лидия Рывняк, Валентина Болотникова, Евгения Кула, Мариана Гуцу-Греку, Ирина Марушчак.*** Структура летальности от рецидива туберкулеза легких.	**15**
Aurelia Ustian, Alina Malic, Vasile Popa, Carmina Paladi, Tatiana Osipov. Evaluarea rezultatelor deceselor prin tuberculoză pulmonară sensibilă.	***Aurelia Ustian, Alina Malic, Vasile Popa, Carmina Paladi, Tatiana Osipov.*** The evaluation of sensitive pulmonary tuberculosis deaths.	***Аурелия Устиян, Алина Малик, Василий Попа, Кармина Палади, Татьяна Осипов.*** Оценка смертности от чувствительного туберкулеза легких.	**20**
Larisa Rusakova, Serghei Sterlikov, Daria Kucheryavaya. Impactul măsurilor pandemice și antiepidemice COVID-19 asupra sistemului antituberculoză.	***Larisa Rusakova, Serghei Sterlikov, Daria Kucheryavaya.*** Impact of COVID-19 pandemic and anti-epidemic measures on TB care.	***Лариса Русакова, Сергей Стерликов, Дарья Кучерявая.*** Влияние пандемии COVID-19 и противоэпидемических мероприятий на систему противотуберкулёзной помощи.	**24**
Nicolai Nalivaico. Noi abordări a examenelor radiologice profilactice în depistarea activă a tuberculozei și bolilor nespecifice aparatului respirator în condițiile actuale.	***Nicolai Nalivaico.*** New approaches to prophylactic radiological examinations in the active detection of tuberculosis and non-respiratory diseases in the current conditions.	***Николай Наливайко.*** Новые подходы к профилактическим рентгенологическим обследованиям при активном выявлении туберкулеза и неспецифических заболеваний органов дыхания в современных условиях.	**28**
Agigat Kadyrova, Gunay Isazade, Mehriban Sefeddinova, Rafik Abuzarov. Analiza molecular-genetică a mycobacterium tuberculosis în pandemia COVID -19.	***Agigat Kadyrova, Gunay Isazade, Mehriban Sefeddinova, Rafik Abuzarov.*** Molecular genetic analysis of mycobacterium tuberculosis in the pandemic COVID-19.	***Агигат Кадырова, Гюнай Исазаде, Мехрибан Сейфеддинова, Рафик Абузаров.*** Молекулярно-генетический анализ mycobacterium tuberculosis при пандемии КОВИД-19.	**32**
Agigat Kadyrova, Gulzar Alieva, Shahla Askerova, Reikhan Hadjiyeva, Gunay Aliyeva. Microflora respiratorie secundară la pacienții cu COVID-19.	***Agigat Kadyrova, Gulzar Alieva, Shahla Askerova, Reikhan Hadjiyeva, Gunay Aliyeva.*** Secondary respiratory microflora in patients with COVID-19.	***Агигат Кадырова, Гюльзар Алиева, Шахла Аскерова, Рейханг Гаджиева, Гюнай Алиева.*** Вторичная респираторная микрофлора у пациентов с КОВИД-19.	**35**

Nelly Ciobanu, Alexandru Codreanu, Nadejda Țurcan, Ecaterina Noroc, Valeriu Crudu. Nivelul de rezistență fenotipică și paternul de mutații genice a *M. tuberculosis.*	***Nelly Ciobanu, Alexandru Codreanu, Nadejda Țurcan, Ecaterina Noroc, Valeriu Crudu.*** Levels of phenotypic resistance and the pattern of gene mutations of *M. tuberculosis.*	***Нелли Чобану, Александру Кодряну, Надежда Цуркан, Екатерина Норок, Валериу Круду.*** Уровень фенотипической устойчивости и тип генных мутаций у *M. tuberculosis*	**38**
Maria Uraksina, Petr Rogozhkin, Ekaterina Eremenko. Determinarea rezistenței la medicamente a Mycobacterium tuberculosis în materialul de operare.	***Maria Uraksina, Petr Rogozhkin, Ekaterina Eremenko.*** Determination of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in the operating material.	***Мария Ураксина, Пётр Рогожкин, Екатерина Еременко.*** Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в операционном материале.	**44**
Aliona Kuznetsova, Elena Borodulina. Posibilități moderne de diagnosticare a tuberculozei la pacienții cu infecție HIV.	***Alyona Kuznetsova, Elena Borodulina.*** Modern possibilities of diagnostics of tuberculosis in patients with HIV infection.	***Алёна Кузнецова, Елена Бородулина.*** Современные возможности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	**48**
Vladimir Mișin, Anastasia Mișina, Alexandr Sobkin, Natalia Sergeeva, Olga Osadchaia. Noua infecție coronovirală (COVID-19) combinată cu tuberculoza la pacienții în stadiu tardiv a infecției HIV cu imunodeficiență.	***Vladimir Mishin, Anastasia Mishina, Alexandr Sobkin, Natalia Sergeeva, Olga Osadchay.*** New coronoviral infection (COVID-19) combined with tuberculosis in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency..	***Владимир Мишин, Анастасия Мишиа, Александр Собкин, Наталья Сергеева, Ольга Осадчая.*** Новая короновирусная инфекция (КОВИД-19) у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.	**51**
Svetlana Matvyeyeva. Influența selenitului de sodiu asupra indicilor imunologici ai pacienților cu tuberculoză cu diabet zaharat și tiroidită autoimună.	***Svetlana Matvyeyeva.*** Influence of sodium selenite on immunological indexes of tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis.	***Светлана Матвеева.*** Влияние нитрата селена на показатели иммунитета у больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом.	**55**
Serghei Ghinda, Elena Tudor, Tatiana Osipov, Valentina Chiroșca, Valeriana Pantea, Zinaida Ciobanu, Galina Crivenco, Valentin Gudumac. Particularități a reactivității imunologice și a producției de oxid nitric și a metaboliților oxidului nitric la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19.	***Serghei Ghinda, Elena Tudor, Tatiana Osipov, Valentina Chiroșca, Valeriana Pantea, Zinaida Ciobanu, Galina Crivenco, Valentin Gudumac.*** Particularities of immunological reactivity, nitric oxide and its metabolities production in patients with pulmonary tuberculosis in association with covid-19 infection.	***Сергей Гинда, Елена Тудор, Татьяна Осипова, Валентина Киронька, Валериана Пантеа, Зинаида Чобану, Галина Кривенко, Валентин Гудумак.*** Особенности иммунологической реактивности, продукции оксида азота и его метаболитов у больных с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19.	**59**
Hamdan Zaki Hamdan, Yousif Omer Elgaili, Waleed Abd Alrazig Dosogi. Polimorfismele genei proteinei macrofage-1 asociate rezistenței naturale și susceptibilitatea genetică la tuberculoza pulmonară la pacienții sudanezi.	***Hamdan Zaki Hamdan, Yousif Omer Elgaili, Waleed Abd Alrazig Dosogi.*** Natural resistance-associated macrophage protein-1 gene polymorphisms and genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis in sudanese patients.	***Хамдан Заки Хамдан, Юсиф Омер Эльгайли, Валид Абд Альразиг Досоги.*** Полиморфизмы гена макрофагального белка-1, ассоциированного с естественной резистентностью и генетическая предрасположенность к туберкулезу легких у суданских пациентов.	**63**

Rafig Bayramov, Jeyhun Ismayilzada, Orkhan Suleymanov. Rezultatele tratamentului tuberculozei multidrogrezistente cu utilizarea bedaquiline și delamanid.	***Rafig Bayramov, Jeyhun Ismayilzada, Orkhan Suleymanov.*** Results of treatment of drug-resistant tuberculosis of mycobacteria using bedaquiline and delamanid.	***Рафиг Байрамов, Джейхун Исмаилзаде, Орхан Сулейманов.*** Результаты лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий с применением бедаквилина и деламанида.	**72**
Elena Zubova, Guzal Takhtokhodzhaeva, Anna Yusubova, Olga Kiselevich, Vladimir Stakhanov. Utilizarea medicamentelor de rezervă în chimioterapia copiilor și adolescenților cu tuberculoză.	***Elena Zubova, Guzal Takhtokhodzhaeva, Anna Yusubova, Olga Kiselevich, Vladimir Stakhanov.*** The use of reserve drugs in the chemotherapy of children and adolescents with tuberculosis.	***Елена Зубова, Гузаль Тахтоходжаева, Анна Юсубова, Ольга Киселевич, Владимир Стаханов.*** Применение препаратов резервного ряда в химиотерапии детей и подростков, больных туберкулезом.	**79**
Julia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Elena Vasilieva, Lyudmila Klochkova, Olga Noskova. Tipuri de diateze constituționale la copiii cu tuberculoză.	***Julia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Elena Vasilieva, Lyudmila Klochkova, Olga Noskova.*** Types of constitutional diatheses in children with tuberculosis infection.	***Юлия Яровая, Марина Лозовская, Елена Васильева, Людмила Клочкова, Ольга Носкова.*** Типы конституциональных диатезов у детей с туберкулезной инфекцией.	**84**
Nicolai Nalivaico. Sindroamele radiologice: principii de diagnosticare a patologiei pulmonare în cadrul examinărilor radiologice digitale profilactice.	***Nicolai Nalivaico.*** Radiological syndromes: principles for diagnosing lung pathology in prophylactic digital radiological examinations.	***Николай Наливайко.*** Рентгенологические синдромы: принципы диагностики патологии легких при профилактических цифровых рентгенологических обследованиях.	**89**
Maria Drumea, Eugenia Stingaci, Livia Uncu, Valeriu Crudu, Vladimir Valica, Fliur Macaev. Evaluarea activității antifungice și antibacteriene a unui nou derivat nesaturat de 1,2,4-triazol (Nitrotriazon).	***Maria Drumea, Eugenia Stingaci, Livia Uncu, Valeriu Crudu, Vladimir Valica, Fliur Macaev.*** Evaluation of the antifungal and antibacterial action of a new unsaturated 1,2,4-triazole derivative (Nitrotriazon).	***Мария Друмеа, Евгения Стингачи, Ливия Унку, Валериу Круду, Владимир Валика, Флюр Макаев.*** Оценка противогрибковой и антибактериальной активности нового ненасыщенного производного 1,2,4-триазола (Нитротриазона).	**93**
Nicolae Bacinschi, Sofia Alexandru, Anna Donica, Elena Tudor, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu medicamentele utilizate în COVID-19.	***Nicolae Bacinschi, Sofia Alexandru, Anna Donica, Elena Tudor, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache.*** Interaction of anti-tuberculosis preparations with drugs used in COVID-19.	***Николай Бачински, София Александру, Анна Доника, Елена Тудор, Анастасия Каракаш, Евгения Василаке.*** Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с лекарствами, применяемыми при COVID-19.	**99**
Marin Chianu, Ion Arteni, Iurie Crasiuc, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache, Dumitru Știrba, Nicolae Bacinschi. Aspecte de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19.	***Marin Chianu, Ion Arteni, Iurie Crasiuc, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache, Dumitru Știrba, Nicolae Bacinschi.*** Aspects of antibiotic use in COVID-19 patients.	***Марин Кияну, Ион Артене, Юрий Красюк, Анастасия Каракаш, Евгения Василаке, Думитру Штырба, Николай Бачински.*** Аспекты применения антибиотиков у больных COVID-19.	**104**
Carolina Catcov, Svetlana Chișlaru, Ina Pogonea, Nicolae Bacinschi. Particularitățile tratamentului pneumoniilor comunitare la pacienții cu COVID-19.	***Carolina Catcov, Svetlana Chișlaru, Ina Pogonea, Nicolae Bacinschi.*** Peculiarities of community-acquired pneumonia treatment in patients with COVID-19.	***Каролина Катков, Светлана Кишлару, Ина Погоня, Николай Бачински.*** Особенности лечения внебольничной пневмонии у больных COVID-19.	**107**

Victor Botnaru, Doina Rusu, Cristina Toma. Co-infecţiile bacteriene pulmonare şi antibioticorezistenţa în SARS-COV-2: coalescenţa sumbră a lumii post-COVID-19.	***Victor Botnaru, Doina Rusu, Cristina Toma.*** Pulmonary bacterial co-infections and antibiotical resistance in SARS-COV-2: the dark coalescence of post-COVID-19 world.	***Виктор Ботнару, Дойна Русу, Кристина Тома.*** Легочные бактериальные ко-инфекции и антибактериальная резистентность при SARS-COV-2: роковая коалиция будущего пост-COVID-19.	**110**
Nicolae Bacinschi, Cristina Pleșca, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache, Dumitru Ștîrba, Ina Guțu. Terapia antibacteriană a pneumoniilor comunitare.	***Nicolae Bacinschi, Cristina Pleșca, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache, Dumitru Ștîrba, Guțu Ina.*** Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia.	***Николай Бачински, Кристина Плешка, Анастасия Каракаш, Евгения Василаке, Думитру Штырба, Ина Гуцу.*** Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии.	**116**
Constantin Martîniuc. Hipertensiune pulmonară idiopatică: supraveţuirea pacienţilor şi corelaţii între parametrii invazivi şi cei neinvazivi.	***Constantin Martîniuc.*** Idiopathic pulmonary hypertension: survival in patients and correlation between invasive and non-invasive indices.	***Константин Мартынюк.*** Идиопатическая легочная гипертензия: выживаемость пациентов и корреляция между инвазивными и неинвазивными параметрами.	**120**
REFERATE GENERALE	**REVIEWS**	**ОБЗОРНЫЕ РЕФЕРАТЫ**	
Elena Tudor, Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Albina Brumaru, Anna Moscovciuc, Galina Crivenco. Comorbiditătile drept provocare în diagnosticul și tratamentul tuberculozei.	***Elena Tudor, Konstantin Yavorsky, Valentina Bolotnikova, Albina Brumaru, Anna Moskovchiuk, Galina Crivenco.*** Comorbidities as a challenge in the diagnosis and treatment of tuberculosis.	***Елена Тудор, Константин Яворский, Валентина Болотникова, Альбина Брумару, Анна Московчук, Галина Кривенко.*** Коморбидность как вызов в диагностике и лечении туберкулеза.	**124**
Vasile Antipa, Valeriu Djugostran, Lucia Ceapa-Cătană. Caracteristica clinico-paraclinică a tuberculozei pulmonare asociată cu virusul imunodeficinței umane.	***Vasile Antipa, Valeriu Djugostran, Lucia Ceapa-Cătană.*** Clinical-paraclinical characteristics of pulmonary tuberculosis associated with human immunodeficiency virus.	***Василе Антипа, Валериу Джугостран, Лучия Чапа-Кэтанэ.*** Клинико-параклиническая характеристика туберкулеза легких, ассоциированного с вирусом иммунодефицита человека.	**130**
Irina Voloșciuc, Serghei Pisarenco, Aliona David, Diana Condrațchi, Diana Botnaru, Nelly Ciobanu. Abordările actuale ale tratamentului micobacteriozelor nontuberculoase.	***Irina Voloșciuc, Serghei Pisarenco, Aliona David, Diana Condrațchi, Diana Botnaru, Nelly Ciobanu.*** Current approaches of the treatment of non-tuberculous mycobacteriosis.	***Ирина Волощук, Сергей Писаренко, Алёна Давид Диана Кондрацки, Диана Ботнару, Нелли Чобану.*** Современные подходы к лечению нетуберкулезных микобактериозов.	**134**
Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Iurie Simionică. Sindromul de intervalul QT lung: aspecte clinice și de diagnostic.	***Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Iurie Simionică.*** The QT long syndrome: clinical and diagnostic aspects.	***Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Юрий Симионикэ.*** Синдром удлинённого интервала QT: клинические и диагностические аспекты.	**140**
Valentin Calancea. Hemodinamica pulmonară în bronhopneumopatia obstructivă cronică (Trei decenii de studii în Republica Moldova).	***Valentin Calancea.*** Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease (Three decades of study in the Republic of Moldova).	***Валентин Каланча.*** Легочная гемодинамика при хронической обструктивной болезни легких (три десятилетия исследований в Республике Молдова).	**146**

Liliana Căldare, Nadejda Diaconu, Lilia David, Aurel Grosu, Tatiana Cuzor. Tromboembolismul venos și tromboprofilaxia la pacienții cu Cancer.	***Liliana Căldare, Nadejda Diaconu, Lilia David, Aurel Grosu, Tatiana Cuzor.*** Venous thromboembolism and thromboprophylaxis in cancer patients.	***Лилиана Кэлдаре, Надежда Дьякону, Лилия Давид, Аурел Гросу, Татьяна Кузор.*** Венозная тромбоэмболия и тромбопрофилактика у онкологических пациентов.	**152**
Dumitru Chesov, Oxana Munteanu, Diana Calaraș , Cristina Macovenciuc, Victor Botnaru. Dereglările de coagulare în infecția cu SARS-CoV-2 – patogenie și abordare clinică.	***Dumitru Chesov, Oxana Munteanu , Diana Calaraș , Cristina Macovenciuc, Victor Botnaru.*** Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection – pathogenesis and clinical approach.	***Думитру Кесов, Оксана Мунтяну, Диана Калараш, Кристина Маковенчук, Виктор Ботнару.*** Нарушения свертывания крови при инфекции SARS-CoV-2 – патогенез и клинические.	**156**
Ecaterina Stavila, Victor Botnaru, Doina Rusu, Alexandru Corlateanu. Comorbiditățiile în bronhopneumopatia cronică obstructivă (revista literaturii).	***Ecaterina Stavila, Victor Botnaru, Doina Rusu, Alexandru Corlateanu.*** Chronic obstructive disease and comorbidities (literature review).	***Екатерина Ставила, Виктор Ботнару, Дойна Русу, Александру Корлэтяну.*** Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания (обзор литературы).	**165**
Aurelia Cebotaru, Oxana Munteanu, Eugenia Scutaru, Victor Botnaru. Aspergiloza pulmonară asociată infecției prin COVID-19 (revista literaturii).	***Aurelia Cebotaru, Oxana Munteanu, Eugenia Scutaru, Victor Botnaru.*** Pulmonary aspergillosis associated to COVID-19.	***Аурелия Чеботару, Оксана Мунтяну, Евгения Скутару, Виктор Ботнару.*** COVID-19 ассоциированный инвазивный аспергиллез легких.	**170**
Tatiana Cuzor, Nadejda Diaconu. Valoarea ecocardiografiei în diagnosticul și managementul pacienților cu tromboembolie pulmonară acută.	***Tatiana Cuzor, Nadejda Diaconu***. The value of ecocardiographic in diagnostication and management of pacients with acute pulmonary embolism.	***Татьяна Кузор, Надежда Диакон.*** Значение эхокардиографии в диагностике и ведении пациентов с острой тромбоэмболией легких.	**174**
Serghei Pisarenco, Constantin Pisarenco, Constantin Martîniuc, Mihaela Manea, Irina Voloșciuc. Aspecte medicale și legale ale identificării pacientului.	***Serghei Pisarenco, Constantin Pisarenco, Constantin Martîniuc, Mihaela Manea, Irina Voloșciuc.*** Medical and legal aspects of patient identification.	***Сергей Писаренко, Константин Писаренко, Константин Мартынюк, Михаэла Манеа, Ирина Волощук.*** Медицинские и правовые аспекты идентификации пациента.	**179**
Victor Pîrvu, Angela Peltec, Adrian Hotineanu, Natalia Taran, Grigorii Ivancov, Inesa Toaca, Diana Buga, Cristina Pîrvu. Complicații pulmonare precoce în perioada posttransplant de ficat.	***Victor Pîrvu, Angela Peltec, Adrian Hotineanu, Natalia Taran, Grigorii Ivancov, Inesa Toaca, Diana Buga, Cristina Pîrvu.*** Early lung complications in the post-transplant period of the liver.	***Виктор Пырву, Анжела Пелтек, Адриан Хотиняну, Наталья Царан, Григорий Иванков, Инесса Тоакэ, Диана Буга, Кристина Пырву.*** Ранние респираторные осложнения после трансплантации печени.	**184**
Diana Condrațchi, Serghei Pisarenco, Constantin Martîniuc. Cu privire la evaluarea dizabilității la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu utilizarea clasificării internaționale a funcționării, dizabilității și sănătății.	***Diana Condratchi, Serghei Pisarenco, Constantin Martiniuc.*** Regarding the disability assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease using International Classification of Functioning, Disability and Health.	***Диана Кондрацки, Сергей Писаренко, Константин Мартынюк.*** К вопросу оценки ограничений жизнедеятельности у больных хронической обструктивной болезнью легких с использованием Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.	**190**

CAZURI CLINICE	CASE REPORTS	КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Olga Kiselevich, Elena Vlasov, Anna Abramchenko. Un exemplu de tuberculoză cu leziuni bronhopulmonare La sugari.	***Olga Kiselevich, Elena Vlasov, Anna Abramchenko.*** An exemple of tuberculesis in an infany with bronchoppulmonary lesions.	***Ольга Киселевич, Елена Власова, Елена Власова.*** Бронхолегочное поражение как вариант течения осложненно протекающего туберкулеза у детей раннего возраста.	**198**
Oxana Munteanu, Victor Botnaru. Micobacterii netuberculoase și bronșiectazii.	***Oxana Munteanu, Victor Botnaru.*** Nontuberculous mycobacteria and bronchiectasis.	***Оксана Мунтяну, Виктор Ботнару.*** Нетуберкулезные микобактерии и бронхоэктазы.	**202**
Victor Botnaru, Aureliu Batrînac, Constantin Cozma, Diana Manea, Oxana Munteanu. Edem pulmonar unilateral din infarct miocardic acut cu soluționare chirurgicală.	***Victor Botnaru, Aureliu Batrînac, Constantin Cozma, Diana Manea, Oxana Munteanu.*** Surgical treatment of unilateral pulmonary edema due to acute myocardial infarction.	***Виктор Ботнару, Аурелиу Батрынак, Константин Козма, Диана Маня, Оксана Мунтяну.*** Хирургическое лечение одностороннего отека легкого вызванного острым инфарктом миокарда.	**208**
Diana Calaraș, Evghenii Arseni, Natalia Porcereanu, Andrei Grib, Nicolae Lutîca, Victor Botnaru. Tromboză arterială multiplă la un pacient cu COVID-19.	***Diana Calaraș, Evghenii Arseni, Natalia Porcereanu, Andrei Grib, Nicolae Lutîca, Victor Botnaru.*** Multiple arterial thrombosis in a COVID-19 patient.	***Диана Калараш, Евгений Арсени, Наталья Порчереану, Андрей Гриб, Николае Лутыка, Виктор Ботнару.*** Множественный артериальный тромбоз при КОВИД-19.	**214**
Eugenia Scutaru. Prezentarea clinică și diagnosticul pneumoniilor la pacienții HIV infectați.	***Eugenia Scutaru.*** Clinical presentation and diagnosis of pneumonia in HIV-infected patients.	***Евгения Скутару.*** Клиническая картина и диагностика пневмонии у ВИЧ-инфицированных.	**219**
Olga Bernas, Dumitru Chesov, Eugenia Scutaru, Liubovi Nepoliuc, Ion Haidarlî, Victor Botnaru. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecța HIV.	***Olga Bernas, Dumitru Chesov, Eugenia Scutaru, Liubovi Nepoliuc, Ion Haidarlî, Victor Botnaru.*** Diagnostic challenges în lung involvements in HIV immunocompromised pattinets.	***Ольга Бернас, Думитру Кесов, Евгения Скутару, Любовь Неполюк, Ион Хайдарлы, Виктор Ботнару.*** Трудности диагностики поражения легких у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией.	**223**
Liudmila Tofan-Scutaru, Eugen Tcaciuc, Viorica Coșpormac, Zinaida Sârbu, Svetlana Jubârca, Andrian Vița. Leziuni hepatice acute în cadrul *Hyperemesis gravidarum* – raport de caz.	***Liudmila Tofan-Scutaru, Eugen Tcaciuc, Viorica Coshpormac, ZInaida Sârbu, Svetlana Jubârca, Andrian Vița.*** Acute liver damage in *Hyperemesis gravidarum* – case report.	***Людмила Тофан-Скутару, Евгений Ткачук, Виорика Кошпормак, Зинаида Сырбу, Светлана Жубырка, Андриан Вица.*** Острое поражение печени при *Hyperemesis gravidarum* – клинический случай.	**229**
Diana Lupu, Aurel Grosu, Nadejda Diaconu, Vitalie Moscalu, Lilia David, Tatiana Cuzor. Tromboza obstructivă de proteză mitrală – capcană diagnostică pe timp de pandemie.	***Diana Lupu, Aurel Grosu, Nadejda Diaconu, Vitalie Moscalu, Lilia David, Tatiana Cuzor.*** Obstructive thrombosis of mitral prosthesis – diagnostic trap during a pandemic.	***Диана Лупу, Аурел Гросу Надежда Дьякону, Виталий Москалу, Лилия Давид, Татьяна Кузор.*** Обструктивный тромбоз митрального протеза – диагностическая ловушка в условиях пандемии.	**234**

CZU: 61(092)

UN NUME ÎNSCRIS PE FRONTISPICIUL INSTITUTULUI DE FTIZIOPNEUMOLOGIE – CHIRIL DRAGANIUC

Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R.Moldova

e-mail: eltudor@yandex.ru

Rezumat

În acest articol este relatată viața și activitatea ilustrului om Chiril Draganiuc, unul dintre specialiștii notorii care a reuşit să realizeze extrem de multe lucruri pentru medicină, în general, şi, pentru ftiziologie, în special. Faptul că Institutul de Ftiziopneumologie îi perpetuează numele în dăinuire, este o dovadă elocventă a aprecierii meritelor sale aduse pe altarul culturii medicale. A fost un adevărat luptător în combaterea tuberculozei.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, viață și activitate, om ilustru.

Summary. A name inscribed on the frontispiece of the Institute of Phthisiopneumology – CHIRIL DRAGANIUC.

This article tells about the life and activity of the illustrious man Chiril Draganiuc, one of the notorious specialists who managed to achieve extremely many things for medicine in general and for phthisiology in particular. The fact that the Institute of Phthisiopneumology perpetuates his name in persistence is an eloquent proof of the appreciation of his merits brought on the altar of medical culture. He was a real fighter in the struggle against tuberculosis.

Key-words: tuberculosis, life and activity, illustrious man.

Резюме. Имя вписанное на фронтисписе Института Фтизиопневмологии – КИРИЛЛ ДРАГАНЮК.

В данной статье рассказывается о жизни и творчество выдающегося человека Кирилла Драганюка, одного из известных специалистов, сумевших добиться очень многого для медицины в целом и особенно для фтизиатрии. Тот факт, что Институт фтизиопневмологии увековечивает свое имя, является красноречивым доказательством признания его заслуг, внесенных на алтарь медицинской культуры. Он был настоящим борцом с туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, жизнь и творчество, выдающий человек.



Chiril Draganiuc s-a născut la 27 aprilie 1931, în s. Podoima, r-nul Camenca. Anii copilăriei sale au coincis cu perioada celui de al doilea război mondial, fiind nevoit să lucreze în gospodăria agricolă colectivă din satul natal, deoarece forţele de muncă erau insuficiente. Pentru activitatea conștiincioasă, desfăşurată în condiţii extremale, a fost distins cu medalia „Pentru vitejie în muncă în anii Marelui Război pentru Apărarea Patriei 1941–1945”. După absolvirea şcolii medii, îşi face studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chişinău, pe care îl absolveşte cu succes în anul 1956.

Cariera de medic o începe la spitalul de circumscripţie din s. Sculeni, r-nul Făleşti, în calitate de medic ftiziolog, devenind apoi medic şef al acestui spital. În anul 1958, Chiril Draganiuc este numit în funcţia de medic şef al Sanatoriului Republican Antituberculos din s. Vorniceni, raionul Călăraşi, ulterior raionul Străşeni. Încă în anii de studenţie a suportat această grea şi periculoasă maladie, ca mai apoi să lupte cu ea o viaţă întreagă – în calitate de ftiziolog, chirurg, savant, organizator al ocrotirii sănătăţii. Activând în funcţia de medic şef al Sanatoriului nominalizat, a contribuit extrem de mult la comba-

terea tuberculozei atât în Moldova, cât şi în fosta Uniune Sovietică. Analizând situaţia reală cu privire la răspândirea tuberculozei în republică şi posedând calităţi organizatorice înalte, a reuşit să consolideze colectivul de medici de la Sanatoriu, mobilizând şi direcţionând forţele acestuia spre ameliorarea situaţiei ftiziologice a populaţiei.

Pe parcursul a doar câţiva ani a reuşit să reorganizeze radical structura Sanatoriului de la Vorniceni, creând laboratoare clinice moderne: *biochimic, bacteriologic, de diagnostic funcţional şi radionuclid, de preparare a mediilor nutritive.* Datorită măsurilor întreprinse, au fost implementate în practică noi metode de tratament ale tuberculozei pulmonare, au fost iniţiate şi realizate cercetări ştiinţifice în domeniul ftiziopneumologiei. Au fost consolidate relaţiile colectivului cu savanţii din cadrul instituţiilor de cercetări ştiinţifice de profil din oraşele Moscova, Sankt-Petersburg, Kiev, Minsk. Sanatoriul Republican Antituberculos din Vorniceni s-a transformat într-o instituţie clinică solidă, sarcinile sale extinzându-se esenţial, obiectivul principal fiind tratamentul şi însănătoşirea completă a bolnavilor, asigurarea recuperării lor din perspectiva medicală şi socială. Clinica din Vorniceni a devenit o şcoală a experienţei înaintate, recunoscută nu numai în Moldova, dar şi peste hotarele ei. Aici erau organizate conferinţe şi seminare ştiinţifice cu participarea specialiştilor cu renume din fosta Uniune Sovietică, erau efectuate verificările clinice ale multor preparate antituberculoase noi (rifampicina, etambutolul), erau elaborate metode de tratament ale tuberculozei cu formă complicată din cauza asocierii concomitente cu diverse maladii, au fost inventate medii nutritive noi (Finn 1 şi Finn 2) pentru cultivarea micobacteriilor de tuberculoză, unul dintre care a fost recunoscut în multe laboratoare bacteriologice de profil din fosta Uniune Sovietică. Atmosfera creatoare, care domina în sanatoriu în acei ani, a favorizat atragerea în activitatea ştiinţifică a majorităţii medicilor clinicii. În baza sintetizării rezultatelor, aplicării metodelor noi de diagnostic şi de tratament, în clinica respectivă s-au perfectat şi susţinut 10 teze de doctor şi 2 teze de doctor habilitat în medicină. Aşa ceva nu se mai întâmplase niciunde, o clinică amplasată în condiţii rurale să dea o producţie ştiinţifică de asemenea proporţii.

Concomitent erau întreprinse măsuri în scopul extinderii şi consolidării bazei materiale a clinicii – au fost construite un impunător bloc curativ, edificii noi pentru serviciile adiacente, blocuri moderne cu cinci nivele de locuit pentru cadrele medicale. Deşi era preocupat de activitatea administrativă şi ştiinţifică, Chiril Draganiuc, în perioada vorniceană şi după, a rămas un medic remarcabil, un ftiziochirurg excelent.

În 1972 Chiril Draganiuc a fost desemnat în funcţia de director al Institutului Moldovenesc de Cercetări Ştiinţifice în domeniul Tuberculozei. Datorită eforturilor sale, în anii 1972–1974, în republică au fost organizate: *aprovizionarea centralizată a instituţiilor antituberculoase cu medii nutritive pentru cultivarea micobacteriilor de tuberculoză şi aprecierea sensibilităţii lor la medicamente; controlul centralizat al calităţii tratamentului formelor distructive de tuberculoză pulmonară; implementarea metodei contemporane de efectuare a probelor tuberculinice; perfecţionarea organizării, evidenţei şi păstrării rezultatelor controlului prin microfotografiere a populaţiei republicii.*

Talentul de excelent organizator al lui Chiril Draganiuc s-a manifestat cu precădere în anii aflării sale în funcţia de ministru al Sănătăţii din RSS Moldovenească (1974–1990). În această perioadă a fost finisată construcţia Spitalului Clinic Republican; au fost construite la Chişinău Spitalul orăşenesc nr. 3 şi Spitalul de urgenţă, clădirile Institutului Oncologic, corpului pulmonologic al Institutului de Tuberculoză, spitalul Cancelariei Consiliului de Miniştri, Centrul Medical de Diagnosticare Medicală, etc. Graţie contribuţiei sale au fost construite spitale în oraşele Tiraspol, Bălţi şi în alte oraşe ale Moldovei, zeci de ambulatorii medicale săteşti, policlinici raionale în diferite regiuni ale republicii; a fost continuată construcţia Blocului de laboratoare în clinica din Vorniceni. Din 1977 sub conducerea lui Chiril Draganiuc a început să se dezvolte sistemul de asistenţă medicală specializată. În Spitalul clinic nr. 3 municipal din or. Chişinău, de exemplu, au fost organizate secţii terapeutice de profil: cardiologică, gastrologică, endocrinologică, ş.a. În policlinicile recent-construite din oraşele Chişinău, Tiraspol, Bălţi, Bender au fost deschise cabinete cu aceeaşi destinaţie. În republică au apărut primele Cabinete de Diagnostic Ultrasonografic, au fost create laboratoare de medicină nucleară în oraşele Bălţi, Bender, Tiraspol, Edineţ, Cahul. Ca urmare, s-au îmbunătăţit toţi indicii de bază, care permiteau să fie apreciată calitatea serviciilor prestate în sistemul ocrotirii sănătăţii. Astfel, a scăzut nivelul mortalităţii generale şi infantile, incidenţa tuberculozei. În permanenţă creştea nivelul calităţii evidenţei de dispensar a diferitelor categorii de bolnavi. S-a majorat considerabil procentul vindecării tuberculozei pulmonare a bolnavilor, mai cu seamă a formelor ei distructive.

Sistematic erau întreprinse activităţi de perfecţionare a calificării profesionale a medicilor. Mulţi dintre ei, perfecţionându-şi cunoştinţele prin ordinatură şi aspirantură în clinicile din or. Moscova, Sankt-Petersburg, Kiev, Minsk ş.a., au devenit speci-

alişti în noile domenii ale ştiinţei medicale. Sistematic se organizau congrese şi conferinţe la nivel republican, cu participarea savanţilor renumiţi, seminare pentru implementarea noilor metode de diagnostic şi tratament cu antrenarea în procesul didactic a specialiştilor de la Universitatea de Stat de Medicină din Chişinău şi a celor mai calificaţi medici.

Faptul că serviciul ocrotirii sănătăţii din republică era prestat la un nivel înalt îl confirmă şi desfăşurarea în Moldova a prelegerilor speciale ale Cursurilor Internaţionale ale Agenţiei Internaţionale pentru Energia Atomică – în colaborare cu OMS, în anii 1981 şi 1985, a lucrărilor Congreselor Unionale ale ftiziologilor (1979) şi cardiologilor (1989), etc.

În 1990 Chiril Draganiuc este numit în funcţia de director al Centrului Republican de Diagnosticare Medicală, unde a activat până în ultima zi a vieţii sale. Graţie activităţii lui, Centrul a fost echipat cu cel mai performant echipament şi instrumentar diagnostic pentru acele timpuri, care permitea efectuarea diverselor examinări biochimice, endoscopice, histologice, imunologice, radionuclide şi a unei game largi de investigaţii imagistice.

Chiril Draganiuc era dotat cu preţioasa calitate de a recepţiona ideile noi din domeniul medicinei şi de a le implementa operativ în practica medicală cotidiană. Pe parcursul întregii activităţi profesionale a impulsionat activ lucrările de cercetare ştiinţifică în domeniul ftiziopneumologiei, el însuşi fiind un generator de idei în acest domeniu, a dezvoltat serviciul ftiziopneumologic, a organizat noi ramuri şi servicii medicale. Rezultatele activităţii sale ştiinţifice s-au materializat în teza de doctor (1969) şi de doctor habilitat în ştiinţe medicale (1979) şi-au găsit reflectare într-o monografie şi în 69 de articole ştiinţifice.

Activitatea sa profesională, organizatorică şi ştiinţifică, succesele pe tărâmul sănătăţii publice au fost înalt apreciate: este cavaler al ordinului „Lenin", ordinului „Drapelul Roşu de Muncă”, medaliei „Pentru vitejie în muncă”, al titlurilor „Erou al Muncii Socialiste” şi „Medic emerit”, etc.

Chiril Draganiuc a fost o personalitate distinctă, un medic practic excelent, un savant, organizator excepţional, corect şi principial, totodată, foarte receptiv, binevoitor şi modest, i-au fost caracteristice aşa calităţi morale, precum conştiinciozitatea şi cumsecădenia. S-a străduit să facă populaţia ţării mai sănătoasă, să uşureze suferinţele oamenilor. Şi-a iubit foarte mult familia, a fost un bun soţ, tată şi bunel. Din păcate, legile Universului sunt aceleaşi pentru toţi fără excepţie. Cine a făcut primul pas, inevitabil va face şi ultimul. Trecerea în nefiinţă, în anul 2004, a lui Chiril Draganiuc a constituit o pierdere irecuperabilă pentru colegi, elevi, prieteni, membrii familiei lui, pentru comunitatea medicală a republicii.

STUDII ȘI SINTEZE

УДК: 614.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.01

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Эргешов АТАДЖАН[1], др. мед. наук., профессор, **Лариса РУСАКОВА[1],** др. мед. наук.,
Сергей СТЕРЛИКОВ[2], др. мед. наук

[1]ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия,
[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. изучить динамику эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ) в Российской Федерации за 2010–2019 и 2020 гг. *Методы.* Рассчитаны основные эпидемиологические показатели по ТБ, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией и с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) за 2010–2019 и 2020 гг. *Результаты.* Расчетное число умерших от ТБ за 2015–2020 гг. снизилось не менее чем на 58,7%. Абсолютное число инцидентных больных ТБ (впервые выявленных и с рецидивом) в 2015–2020 гг. снизилось на 32,5%. Первичная МЛУ МБТ к I–III кварталам 2020 г. выросла до 33,7%. С 2016 г. отмечается стабилизация заболеваемости ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Распространенность ТБ непрерывно снижалась, а в последние 2–3 года отмечается снижение распространенности ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и МЛУ МБТ. *Заключение.* В России достигнуты промежуточные результаты 2020 г. Стратегии End TB, а также уровень заболеваемости ТБ, соответствующий позднесоветскому периоду. Рост МЛУ МБТ приводит к необходимости расширения внедрения инновационных противотуберкулезных препаратов, пересмотра схем химиопрофилактики латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: эпидемиологические показатели, туберкулез, заболеваемость.

Summary. TB trends in the Russian Federation

Purpose: To study the tuberculosis (TB) trends in the Russian Federation for 2010-2019 and 2020. *Methods.* The main epidemiological TB indicators, including TB-HIV co-infection and multidrugresistant tuberculosis (MDR-TB) for 2010-2019 and 2020 were calculated. *Results.* The estimate number of TB deaths in 2015-2020 went down by at least 58.7%. The absolute number of incident TB cases (new cases and relapses) decreased by 32.5% in 2015-2020. By quarter's I-III of 2020, the rates of primary MDR-TB increased up to 33.7%. Since 2016, the incidence of TB and HIV co-infection has been stable. The prevalence of TB has been continuously decreasing, and during the past 2-3 years, a decrease in the prevalence of TB- HIV co-infection and MDR-TB was reported. *Conclusion.* Russia has achieved the interim results of the End TB Strategy 2020, as well as the level of TB incidence corresponding to the late Soviet time. The growth of MDR-TB rate shows the need to expand the introduction of innovative anti-tuberculosis drugs and to revise the regimens for prevention of latent TB infection.

Key-words: epidemiological indicators, tuberculosis, incidence.

Rezumat. Tendințele tuberculozei în Federația Rusă

Scopul: Studierea tendințelor tuberculozei (TBC) în Federația Rusă pentru 2010-2019 și 2020. *Metode.* Au fost calculați principalii indicatori epidemiologici ai TB, inclusiv co-infecția TB-HIV și tuberculoza multirezistentă (MDR-TB) pentru 2010-2019 și 2020. *Rezultate.* Numărul estimat al deceselor cauzate de TBC în 2015-2020 a scăzut cu cel puțin 58,7%. Numărul absolut de cazuri incidente de TBC (cazuri noi și recidive) a scăzut cu 32,5% în 2015-2020. Până în trimestrul I-III din 2020, ratele TB-MDR primare au crescut până la 33,7%. Din 2016, incidența co-infecției cu TBC și HIV a fost stabilă. Prevalența TBC a scăzut continuu și, în ultimii 2-3 ani, s-a raportat o scădere a prevalenței co-infecției TB-HIV și a TB- MDR. *Concluzie.* Federația Rusă a obținut rezultatele intermediare ale Strategiei End TB 2020, precum și nivelul incidenței TBC corespunzător timpului sovietic. Creșterea ratei TB-MDR arată necesitatea extinderii introducerii medicamentelor inovatoare anti-tuberculoză și a revizuirii regimurilor de prevenire a infecției latente a tuberculozei.

Cuvinte-cheie: indicatori epidemiologici, tuberculoză, incidență.

Введение. Российская Федерация находится на пути движения к ликвидации ТБ: начиная с 2006–2009 гг., отмечается выраженная позитивная динамика в виде снижения заболеваемости ТБ и смертности от него [1, 2]. Улучшается работа по активному выявлению случаев ТБ среди населения [3]. Вместе с тем, Российская Федерация, как и все страны постсоветского пространства, относятся к странам с высокой долей больных ТБ с МЛУ МБТ (МЛУ-ТБ) [4]. Растет доля больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ) [3], нет динамики к улучшению результатов лечения больных ТБ [5]. Все это характеризует эпидемическую ситуацию по ТБ в Российской Федерации как неустойчиво благоприятную. Пандемия COVID-19 оказала воздействие на систему противотуберкулезной помощи, что также представляет определенный риск для срыва эпидемической ситуации.

Цель исследования. Изучить динамику эпидемической ситуации по ТБ в России за 2010–2019 и 2020 гг.

Материалы и методы. Использованы сведения официального статистического наблюдения России: число умерших от ТБ, полученных из vital registration system (использует данные записи актов гражданского состояния), число впервые выявленных больных ТБ и случаев рецидива ТБ, а также число больных ТБ, состоящих на учете на окончание отчетного года (предоставлены Федеральным центром мониторинга противодействия распространению ТБ в Российской Федерации).

Первичную регистрируемую заболеваемость ТБ рассчитывали, как отношение числа больных ТБ к среднегодовой численности населения. Частоту рецидивов ТБ оценивали, как отношение числа зарегистрированных больных с рецидивом ТБ к среднегодовой численности населения. Смертность от ТБ рассчитывали, как отношение числа умерших от ТБ (в соответствии с рекомендациями [6] исключают умерших пациентов с сочетанием ТБ и ТБ/ВИЧ). Распространенность ТБ рассчитывали, как отношение числа пациентов, состоящих на диспансерном учете по поводу ТБ (для больных с МЛУ-ТБ, состоящими на учете, как бактериовыделители) на окончание года к численности населения на окончание отчетного года.

В анализ включали данные с 2010 г. по 2019–2020 гг. Также для оценки выполнения индикаторов Стратегии «End TB» сопоставляли абсолютные числа инцидентных (заболевших ТБ впервые и с рецидивом ТБ) случаев ТБ и прогнозируемое число умерших за период с 2015 по 2020 гг.

Результаты. Смертность от ТБ в последние 10 лет снижалась с ежегодным темпом 7,8% (2010–2011 гг.) – 15,8% (2016–2015 гг.). В целом за 10-летний период она снизилась в 3 раза, в том числе за период с 2015 по 2019 гг. она снизилась в 1,8 раза, составив в 2019 г. 5,1 на 100 000 населения. Абсолютное число умерших от ТБ снизилось с 13484 (2015 г.) до 7536 (2019 г.). В 2019 г. при отсутствии существенного влияния заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ожидается регистрация 5241 случаев смерти от ТБ, что соответствует снижению числа умерших от ТБ больных на 61,1%. Даже в том случае, если число умерших от ТБ в результате влияния новой коронавирусной инфекции вырастет на прогнозируемый уровень 6,3% (результаты анализа влияния COVID-19 на число зарегистрированных больных ТБ и умерших от него направлены на публикацию), составив 5572, это будет соответствовать снижению числа умерших от ТБ на 58,7%.

Показатель первичной регистрируемой заболеваемости ТБ снижался ежегодно (кроме 2020 г.) темпом от 3,0% до 9,4%. Наименьший темп снижения заболеваемости ТБ был зарегистрирован в 2015 г. В 2020 г. снижение первичной регистрируемой заболеваемости ТБ составило 21,4%; при этом значение показателя составило 32,4 на 100 000. Изменилась и возрастная структура заболеваемости ТБ: если в 2010 г. максимальная первичная регистрируемая заболеваемость ТБ наблюдалась в возрастной группе 24–35 года (137,8 на 100 000 лиц соответствующего возраста), то в 2019 г. максимальная первичная регистрируемая заболеваемость ТБ была в возрастной группе 35–44 лет (84,6 на 100 000 лиц соответствующего возраста). Отношение заболеваемости мужчин к заболеваемости женщин оставалось в 2010–2019 гг. стабильным, варьируя в пределах от 2,4 до 2,6.

Темп снижения частоты рецидивов ТБ был более низким, и составлял во все годы кроме 2021 от 2,2% до 5,3%. В 2020 г. темп снижения частоты рецидивов ТБ составил 11,3%. Абсолютное число инцидентных больных ТБ (впервые выявленных и с рецидивом ТБ) в период с 2015 по 2019 гг. снизилось с 86456 до 58318 – на 32,5%.

Продолжился рост первичной МЛУ МБТ, ежегодный темп прироста которой составлял от 2,9% до 15,1%. В период с 2010 по 2019 гг. показатель вырос с 19,4% до 32,8%. По предварительным данным за I-III кварталы 2020 года, первичная МЛУ МБТ составила 33,7%.

Вплоть до 2016 г. отмечался рост заболеваемости ТБ/ВИЧ, который в 2016 г. составил мак-

симальной величины – 10,0 на 100 000 населения. После этого в течение последующих трех лет он стабилизировался на уровне 9,5–9,7 на 100 000 населения, а в 2020 год снизился до 7,4 на 100 000 населения.

Если рассматривать частоту заболеваемости ТБ среди лиц с ВИЧ-инфекцией, то, начиная с 2015 г., она непрерывно снижалась: с 2043,1 в 2015 г. до 1360,9 в 2020 г.

Показатель распространенности ТБ снижался вплоть до 2018 г. ежегодным темпом 5,9%–9,9%. В 2019 г. темп снижения составил 15,0%, а в 2020 – 18,7%. За период с 2010 по 2020 гг. он снизился с 204,7 до 78,2 на 100 000 населения.

Распространенность ТБ/ВИЧ до 2016 г. росла ежегодным темпом 4,6%–14,4%; всего с 2010 по 2016 гг. она выросла с 14,8 до 25,0 на 100 000 населения. В 2016–2018 гг. наступил период стабилизации показателя, а в 2019 и 2020 гг. он начал снижаться.

Распространенность МЛУ-ТБ вплоть до 2017 г. не обнаруживала какой-либо динамики, изменяясь в пределах 25,8–29,3 на 100 000 населения, а начиная с 2018 г., стала снижаться. К 2020 г. распространенность МЛУ-ТБ составила 20,6 на 100 00 населения, что является самым низким уровнем за последнее десятилетие.

Обсуждение. Динамика снижения показателя смертности от ТБ позволяет прогнозировать к 2020 г. достижение показателя смертности около 3,5 на 100 000 населения, что в 2,7 раза ниже уровня 2015 г. Ожидается снижение числа умерших от ТБ по сравнению с 2015 г. на 58,7–61,1%, что выше целевого значения Стратегии End TB (декларирует снижение числа умерших от ТБ на 35% по сравнению с 2015 г. [7]).

Наименьший темп снижения первичной регистрируемой заболеваемости ТБ в 2015 г. был связан с вхождением в состав России регионов с относительно высокой заболеваемостью ТБ – Республики Крым и г. Севастополя. Высокий темп снижения этого показателя в 2021 г., равно как и высокий темп снижения частоты рецидивов ТБ, был связан с влиянием пандемии COVID-19 на процессы выявления больных ТБ. В целом за период 2015 и 2020 гг. снижение числа зарегистрированных новых случаев и случаев рецидива ТБ составило 32,5%, что выше целевого значения Стратегии End TB для 2020 г. (20% [7]).

В 2020 г. была достигнута одна важная цель: показатель заболеваемости ТБ достиг минимального значения, которое отмечалось в РСФСР в 1990 г. – 34 на 100 000 населения (при этом он не включал в себя заболеваемость ТБ в пенитенциарных учреждениях [8]). Таким образом, даже с учетом влияния COVID-19, эпидемическая ситуация по ТБ в России в настоящее время соответствует таковой в РСФСР.

Важным свидетельством улучшения эпидемической ситуации по ТБ является и смещение показателя первичной регистрируемой заболеваемости ТБ в старшую возрастную группу.

В настоящее время в Российской Федерации примерно у 1/3 впервые выявленных больных имеется МЛУ-ТБ, что создает необходимость скорейшего внедрения инновационных противотуберкулезных препаратов. Внедрение схем лечения, включающих в себя современные препараты – бедаквилин, линезолид, деламанид и тиоуреидоиминометилперидиния перхлорат в условиях контролируемого лечения позволит парировать угрозу МЛУ-ТБ. С другой стороны, сохраняется проблема превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции: в существующих условиях ее проведение в соответствии с использованием противотуберкулезных препаратов первого ряда малоперспективно.

В 2020 г. отмечалось существенное снижение заболеваемости ТБ/ВИЧ. При этом следует отметить, что на данный процесс оказала влияние не только снижение выявляемости ТБ в связи с пандемией COVID-19, но и усиление мероприятий по профилактике ТБ/ВИЧ в пенитенциарных учреждениях, приведших к снижению заболеваемости ТБ/ВИЧ [9].

Ускорение снижения распространенности ТБ связано с вводом в действие новых диспансерных группировок, которые предусматривают перевод пациента в группу клинически-излеченных сразу после успешного завершения лечения. С этим же связано и снижение распространенности ТБ/ВИЧ. Природа динамики распространенности МЛУ-ТБ – иная: с одной стороны, она связана со снижением пополнения резервуара МЛУ-ТБ вследствие снижения заболеваемости, а с другой стороны – с улучшением результатов лечения больных МЛУ-ТБ [10].

Выводы

1. В Российской Федерации, несмотря на наличие потенциальных проблем, удалось достичь промежуточных результатов Стратегии End TB, касающихся заболеваемости ТБ и смертности от него.
2. Эпидемическая ситуация по ТБ в настоящее время достигла таковой в позднесоветский период.
3. Темп снижения частоты рецидивов ТБ более медленный по сравнению с темпом снижения впервые выявленных больных, что свидетельствует об актуальности проблемы повышения эффективности лечения больных ТБ.

4. Рост доли первичной МЛУ МБТ приводит к необходимости расширения внедрения инновационных противотуберкулезных препаратов, пересмотра схем химиопрофилактики латентной туберкулезной инфекции.

5. На динамику показателей заболеваемости ТБ оказала существенное влияние пандемия COVID-19, а на показатели распространенности ТБ – внедрение новых групп диспансерного наблюдения.

6. В последние годы в России достигнута положительная динамика распространенности МЛУ-ТБ, что позволяет надеяться на продолжение позитивных эпидемиологических тенденций.

Литература

1. *Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире.* Москва, 2015:312.
2. Эргешов А.Э. *Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы.* Вестник РАМН, 2018; Т.73(№5):330–337.
3. Нечаева О.Б. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России.* Туберкулез и болезни легких. 2018;96(8):15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 [3]
4. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020:208.
5. Саенко С.С., Русакова Л.И., Стерликов С.А. *Проблема достижения целевого уровня индикатора «частота успешного лечения» стратегии «End TB» в России. Вестник ЦНИИТ,2020; Спец.* вып. *2:86–87*. DOI: 7868/S2587667820060357.
6. Glaziou P., Dodd P.J., Dean A., Floyd K. *Methods used by WHO to estimate the global burden of TB disease.* 14 October 2020:38.
7. *Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030:* WHO/CDS/TB/2019.10 WHO, 2019:30.
8. Шилова М.В. *Туберкулез в России в 2002 году.* Краснодар, 2004:108. [8]
9. Михайлова Ю.В., Бурыхин В.С., Стерликов С.А. *Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации. Здоровье и демография финно-угорских народов,2020;4:18–20.*
10. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К., et al. *Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России.* Медицинский Альянс, 2019;2:6–23.

CZU: 616.24-002.5/312.2
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.02

STRUCTURA LETALITĂȚII PRIN RECIDIVA TUBERCULOZEI PULMONARE

Ion HAIDARLÎ, dr. hab. șt. med., membru-coresp. AȘMM,
Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM,
Sofia ALEXANDRU, master în managementul sănătății publice, **Lidia RÂVNEAC**, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Valentina BOLOTNICOV, dr. în șt. med., conf. cercet., **Evghenia CULA**,
Mariana GUȚU-GRECU, Irina MARUSCEAC

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: ion.haidarli@gmail.com

Rezumat

Din datele existente privind mortalitatea prin tuberculoza pulmonară recidivată s-au analizat anumite particularităţi ale acesteia în perioada 2015-2017. Astfel, mortalitatea prin tuberculoza recidivată şi complicaţiile ei, a constituit 1,26‰ în 2015, 1,38‰ în 2016 şi 1,42‰ în 2017. Mortalitatea determinată de localizarea respiratorie a tuberculozei este mult mai înaltă (99,6%) decât cea cauzată de localizările extrarespiratorii ale bolii (0,4%). Majoritatea deceselor prin tuberculoza recidivată se produc în perioada de vârstă de 31-65 de ani (87,2%). Nivelul cel mai înalt al letalităţii la bărbaţi, cât şi la femei s-a înregistrat la grupa de vârstă de 41-65 de ani.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, recidivă, mortalitate.

Summary. Characteristics of deaths by recurrence of lung tuberculosis

From the existent data about the mortality through recedived pulmonary tuberculosis there were analyzed specific particularities of these in 2015-2017. So, the mortality through tuberculosis recidived and its complications constitution

1,26‰000 in 2015, 1,38‰000 in 2016 and 1,42‰000 in 2017. The mortality determined by the respiratory localization of the tuberculosis is much bigger (99,6%) than the one determined by the extrarespiratory localization of the disease (0,4%). The majority of the deaths through tuberculosis are produced in the period of 31-65 years (87,2%). The peak of the mortality curbe at men is the situated at the group of people at the age of 51-65 years and at women – at the group of people at the age of 41-65 years.

Key-words: tuberculosis, recurrence, mortality.

Резюме. Структура летальности от рецидива туберкулеза легких

Исходя из имеющихся данных о смертности от рецидивирующего туберкулеза легких, были проанализированы отдельные его особенности в период 2015-2017 гг. Так, смертность от рецидива туберкулеза и его осложнений составила 1,26‰000 в 2015 г., 1,38‰000в 2016 г. и 1,42‰000 в 2017 г. Смертность, обусловленная респираторной локализацией туберкулеза, намного выше (99,6%), чем смертность от туберкулеза. экстрареспираторные локализации заболевания (0,4%). Большинство случаев смерти от рецидивирующего туберкулеза происходит в возрасте от 31 до 65 лет (87,2%). Самый высокий уровень летальности как у мужчин, так и у женщин был зафиксирован в возрастной группе 41-65 лет .

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, смертность.

Situaţia epidemiologică a tuberculozei în Republica Moldova rămâne nefavorabilă în continuare. În ultimii 20 de ani (1990-2010) incidenţa tuberculozei a crescut de la 39,6 la 113,1, iar mortalitatea de la 4,6 la 16,3 la 100 000 populaţie *(Figura 1)*. Această creştere s-a produs în contextul agravării situaţiei tuberculozei pe scară mondială (3, 5, 6, 7). Deoarece mortalitatea constituie aproape în permanenţă unul din cele mai veridice criterii în evaluarea situaţiei tuberculozei, studierea particularităţilor acestui indice epidemiometric se impune ca o necesitate incontestabil[. Pornind din realitatea c[în incidenţa globală a tuberculozei, pe lângă cazurile noi, o pondere crescândă o constituie recidiva tuberculozei pulmonare, şi mortalitatea prin această formă de tuberculoză necesită o atenţie deosebită în sens de cunoaştere.

Scopul studiului este analiza anumitor particularităţi ale letalităţii prin recidiva tuberculozei pulmonare.

Materiale şi metode. Pentru evaluarea letalităţii prin tuberculoza pulmonară recidivată s-a realizat analiza datelor din perioada 2015-2017 (180 de cazuri de deces prin recidiva tuberculozei pulmonare). S-au utilizat datele centralizate de la Departamentul Statistică şi Sociologie şi materialul obţinut prin studierea foilor de observaţie clinică, a fişelor de ambulator şi a proceselor-verbale ale necropsiei.

Rezultate şi discuţii. Mortalitatea prin recidiva tuberculozei pulmonare în anii 2015–2017 a constituit respectiv 1,26%000, 1,38%000, şi 1,42%000. Din 180 de decese analizate la cele două sexe letalitatea este mai înaltă la bărbaţi decât la femei şi media raportului constituie 6,2/1,0. Pe ani însă, se urmăreşte o scădere uşoară a raportului în favoarea bărbaţi de la 7,0/1,0 în anul 2015 până la 5,3/1,0 în anul 2017. Cele mai frecvente cazuri de deces prin recidivă se înregistrează la vârsta cuprinsă între 41 şi 65 de ani (75,5%) şi, în special, la vârsta de 41-50 de ani *(Tabelul 1)*. Piscul mortalităţii la femei

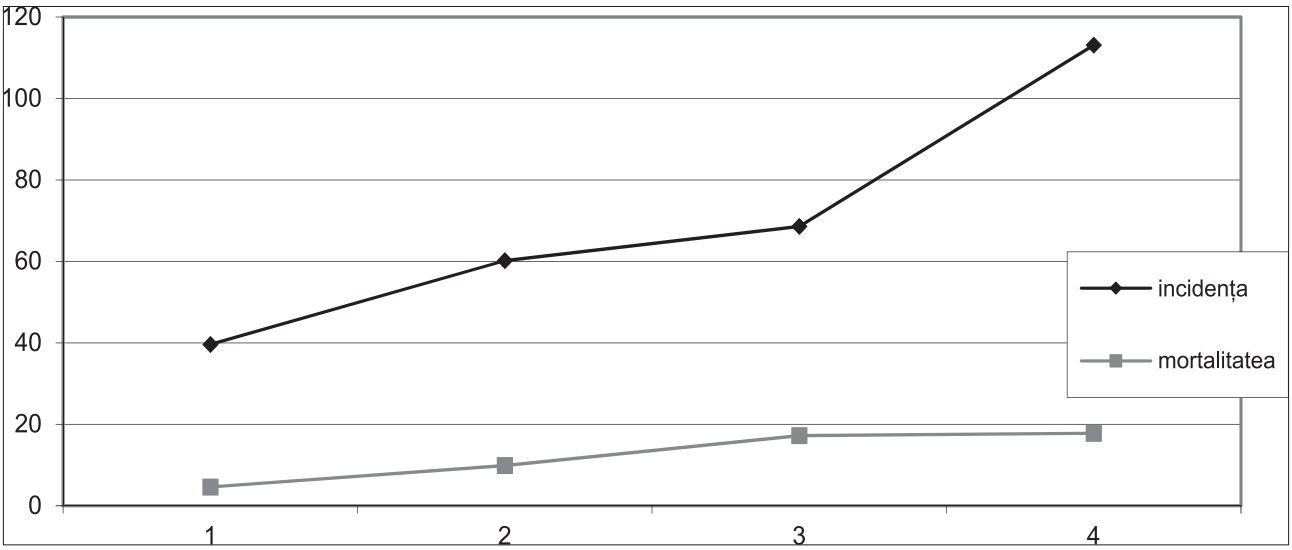


Figura 1. Incidența și mortalitatea prin tuberculoză

Tabelul 1

Letalitatea prin recidiva tuberculozei pulmonare pe grupe de vârstă (abs/%)

Grupa de vârstă	Sex \ ani	2015 abs(%)	total 2015 abs(%)	2016 abs(%)	total 2016 abs(%)	2017 abs(%)	Total 2017 abs(%)	Total pe perioadă abs(%)	total 2003-2005
21-30	b/f	2/1 (4,1/14,2)	3 (5,3)	3 (7,1)	3 (4,9)	3/1 (5,6 /10,0)	4 (6,3)	10 (5,5) (4,0/1,0)	12 (6,0) 3,0/1
31-40	b/f	5/1 (10,2/14,2)	6 (10,7)	9/2 (17,0 /25,**0)**	11 (18,0)	3/1 (5,6 /10,0)	4 (6,3)	21(11,6) (4,2/1,0)	31(15,6) 5,2/1,0
41-50	b/f	16/2 (32,6/28,5)	18 (32,1)	17/4 (32,0 /50,0)	21 (34,4)	22/2 (41,5 /20,0)	24 (38,1)	63(35,0) (6,8/1.0)	71 (35,8) 6,8/1,0
51-65	b/f	23/2 (46,9/28,5)	25 (44,6)	21/2 (39,6 /25,0)	23 (37,7)	20/5 (37,7 /50,0)	25 (39,6)	73(40,5) (7,1/1,0)	70 (35,3) 9,0/1,0
66+	b/f	3/1 (6,1/14,2)	4 (7,1)	3 (7,1)	3 **(4,9)**	5/1 (9,4 /10,0)	6 (9,5)1	13 (7,2) (5,5/1,0)	14 (7,0) 6,0/1,0
total b/f	b/f	49/7 (87,5/12,5)	56 (7,0 /1,0	53/8 (86,8 /13,1)	61 (6,6 /1,0)	53/10 (84,1 /15,8)	63 (5,3 /1,0)	180(155 /25) (6,2/1,0)	198 6,6/1,0
Total	**b+f**	**56**	**56**	**61**	**61**	**63**	**63**	**180**	**198**

îl constituie vârsta de 41-65 de ani (50,0%) şi la bărbaţi – vârsta de 51-65 de ani (46,9%). Raportul bărbaţi/femei creşte pentru bărbaţi de la 3,0/1,0 la vârsta de 21-30 de ani până la 6,8/1,0 la vârsta de 41-50 de ani, piscul stabilindu-se la vârsta de 66+ de ani (7,2/1,0).

Decesele prin recidive se produc în spitale la 47,0% de cazuri, la domiciliu – 49,0% şi în alte locuri – la 4,0% de cazuri *(Figura 2).* Pe parcursul perioadei în studiu frecvenţa deceselor în spital suferă o scădere (de la 54,5% până la 37,1%) cu 16,4% pe contul creşterii frecvenţei deceselor la domiciliu (de la 48,9% până la 56,4%) cu 12,4% şi în alte locuri – cu 4,1% (de la 23,0% până la 6,4%). Astfel, doar 46,9% de recidive la momentul instalării decesului se aflau sub tratamente antituberculoase, iar majoritatea (52,9%) pacienţilor cu recidiva tuberculozei pulmonare se aflau în afara supravegherii medicale. Din totalul de decese bacilifere (47,4%), erau baciliferi 66,6% de pacienţi decedaţi în spitale, – 31,9% pacienţi decedaţi la domiciliu, – 12,5% pacienţi decedaţi în alte locuri.

Din totalul de decese prin tuberculoza pulmonară recidivată diagnosticul a fost confirmat prin expertiza morfopatologică şi examenul histologic la 126 de cazuri, ceea ce constituie 63,6%. Deci, aproape la jumătate de cazuri de deces tabloul procesului tuberculos se stabileşte exclusiv prin examenul datelor clinico-radiologice, deoarece nu se face expertiza morfopatologică.

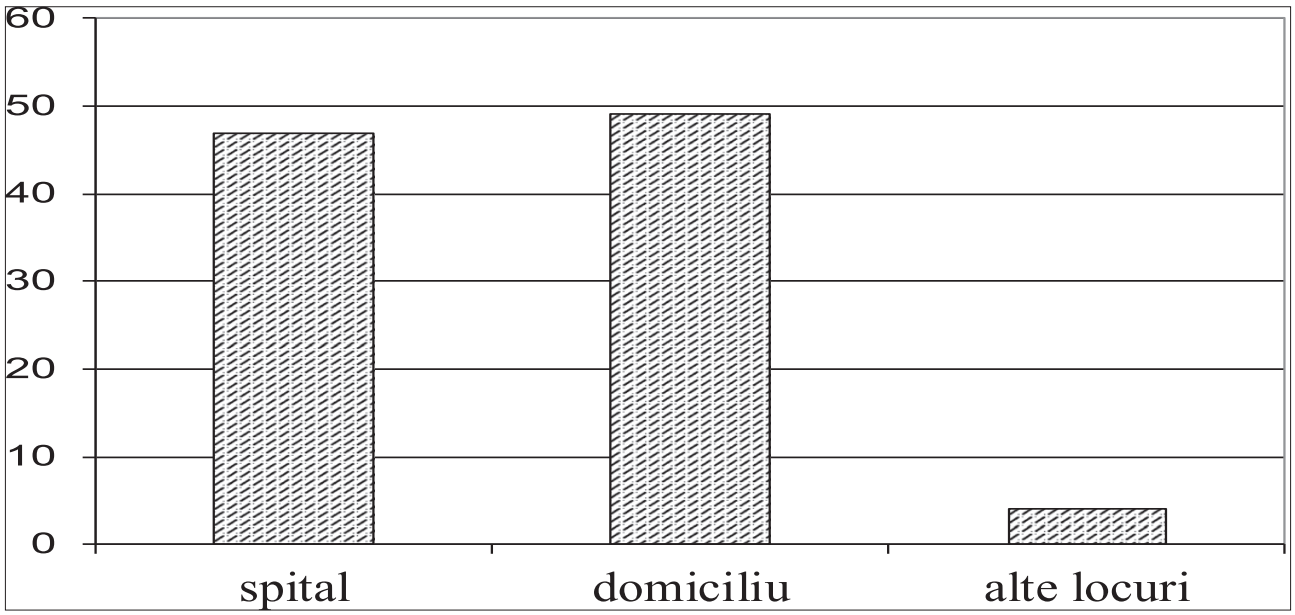


Figura 2. Locul unde a survenit decesul

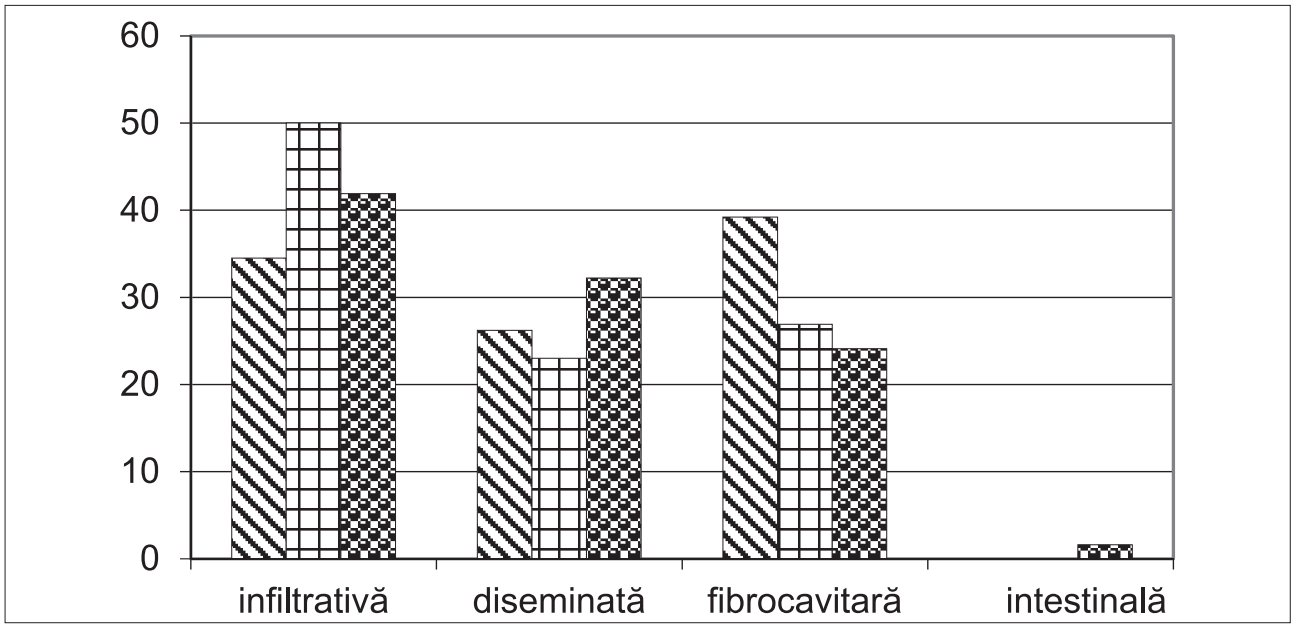


Figura 3. Forma clinică a recidivei (2015, 2016, 2017)

Majoritatea cazurilor de recidivă a tuberculozei (48,9%) au fost depistate prin adresarea pacien- tului pentru asistenţă medicală, 38,8% s-au depistat în timpul examinărilor în instituţiile medicale, iar 11,6% – prin metoda activă (radiofotografie) şi doar 0,5% prin examen histologic. Debutul tuberculozei în recidivare la majoritate a fost subacut (52,0%), la 26,2% de cazuri – lent, şi la 16,6% – acut. La momentul depistării procesul tuberculos purta caracter extins bilateral la 62,6% din cazuri şi extins unilateral – la 22,7%, iar limitat bilateral – doar la 14,6% din cazuri. Afectarea tuberculoasă a ţesutului pulmonar era combinată cu afectarea arborelui bronşic la 40,9%, a pleurei – la 5,0% din cazuri, iar în total leziunea tuberculoasă combinată constituie 47,9% din 180 de cazuri de deces. În raport cu decesele prin recidiva tuberculozei, localizările bolii la nivelul aparatului respirator reprezintă 99,5% din totalul localizărilor în perioada 2015-2017. Pe formele clinico-morfologice ale tuberculozei pulmonare, 40,9% îi revin tuberculozei infiltrative şi 31,3% – tuberculozei fibro-cavitare, tuberculoza pulmonară diseminată plasându-se pe locul trei cu 27,2% *(Figura 3)*.

Pe parcursul perioadei de studiu se relevă o creştere slabă a frecvenţei tuberculozei infiltrative şi diseminate (de la 39,5% până la 41,9% şi de la 26,2% până la 32,2%, respectiv) cu scăderea concomitentă a frecvenţei tuberculozei fibro-cavitare (cu 7,2%). Procesul tuberculos la majoritatea cazurilor era în faza de diseminare şi distrucţie (43,9% şi 41,4%, respectiv) *(Figura 4)*.

Astfel, în decesele prin recidiva tuberculozei pulmonare, tuberculoza acută (infiltrativă şi diseminată) drept cauză a decesului constituie 68,1% şi ponderea ei pe parcursul perioadei a crescut cu 13,4%. Din totalul deceselor prin recidiva tuberculozei pulmonare, eliminările de bacili intravital constituie 47,4%. Scăderea treptată a ponderii acestora de la 53,5% în anul 2015 până la 37,0% în 2017 (de 1,4 ori) denotă că media de 63,0% de recidive nebacilifere nu prezentau pericol epidemiologic pentru populaţia sănătoasă, însă media de 47,4% este un număr impunător de baciliferi, care răspândeau infecţia tuberculoasă timp de aproximativ 3,5 ani. Tuberculoza infiltrativă baciliferă constituie 39,5% în prezenţa a 64,2% de distrucţii, 55,5% în tuberculoza diseminată cu prezenţa a 68,5% de distrucţii şi 53,2% în tuberculoza fibro-cavitară. Din totalul de distrucţii în tuberculoza infiltrativă doar 38,4% de bolnavi erau debacilaţi, în tuberculoza diseminată – 18,9% şi în tuberculoza fibro-cavitară – 46,7%.

Astfel, în decesele prin recidiva tuberculozei pulmonare 46,9% de pacienţi se aflau sub tratamente antituberculoase (inclusiv 66,6% de baciliferi) şi majoritatea pacienţilor (52,9%) se aflau în afara supravegherii medicale (inclusiv 30,4% de baciliferi).

Tuberculoza pulmonară, tratată în conformitate cu strategia DOTS, în 54,0% de cazuri a recidivat în termen de până la 2 ani şi în termen de mai mult de 2 ani – la 45,9% de pacienţi. În recidivarea procesului tuberculos vindecat au contribuit anumite cauze care erau prezente intravital. Din acestea, incomplianţa în tratamentul primar constituie 58,5%, rezistenţa medicamentoasă – 9,1%. Pe lângă aceşti factori la recidivarea tuberculozei tratate a contribuit şi patologia intercurentă, care constituie 22,2% din totalul de factori agravanţi. Bolile intercurente, care au contribuit

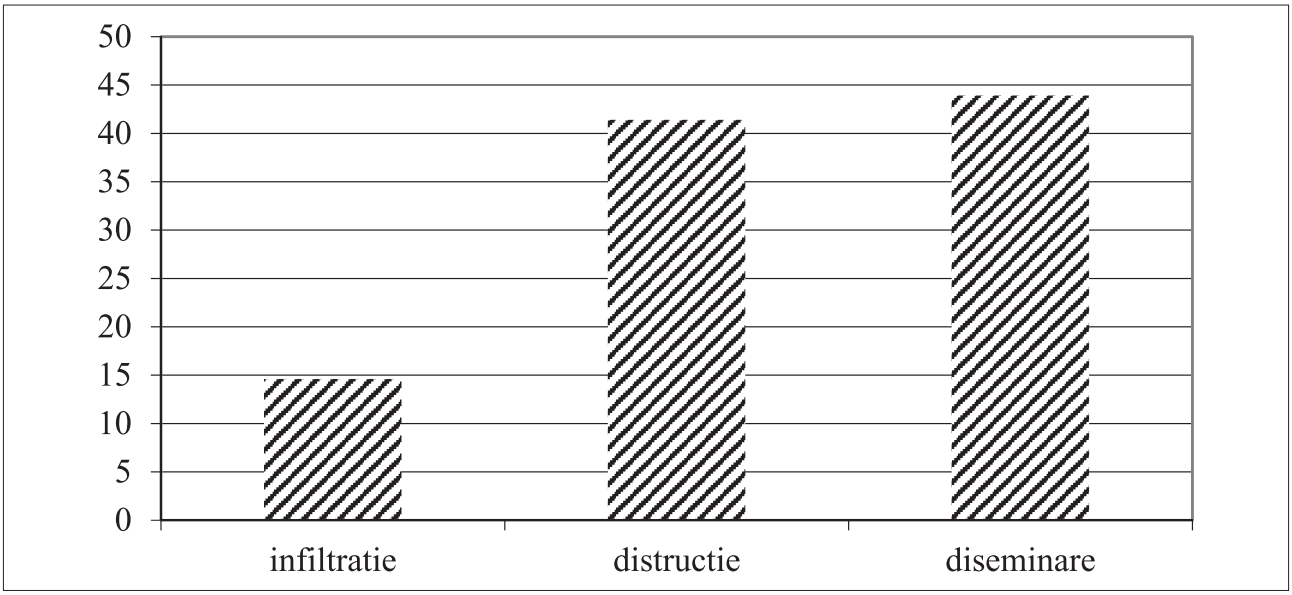


Figura 4. Faza procesului în decesele prin recidiva tuberculozei pulmonare

la evoluţia nefavorabilă a procesului tuberculos, au fost prezente la 59,5% de pacienţi, inclusiv o singură patologie intercurentă – la 57,5% de pacienţi şi mai multe patologii intercurente – la 2,0% de pacienţi. Dintre patologiile intercurente, mai frecvente s-au dovedit a fi alcoolismul menajer (30,0%), hepatita cronică (20,8%), inclusiv ciroza hepatică (8,3%), ateroscleroza generalizată (10,0%).

În structura tanatogenezei tuberculozei pulmonare recidivate şi complicaţiilor ei, cauza imediată a decesului la 61,2% de cazuri s-a impus progresarea tuberculozei (intoxicaţia tuberculoasă). În decesele prin progresarea tuberculozei recidivate la 99,6% cazuri cauza imediată a decesului a fost tuberculoza aparatului respirator şi la 0,5% – tuberculoza extrarespiratorie. Complicaţiile nespecifice constituie 38,8% (19,3% în decesele prin tuberculoza pulmonară, caz nou). În structura formelor clinice ale tuberculozei în decesele prin tuberculoză şi complicaţiile ei, cea mai frecventă cauză a decesului s-a dovedit a fi tuberculoza pulmonară infiltrativă (40,9%; 39,0% – în decesele prin tuberculoza pulmonară infiltrativă, caz nou), urmată de tuberculoza fibro-cavitară (31,3%; 29,5% – în decesele prin tuberculoza pulmonară fibro-cavitară, caz nou) şi diseminată (27,2%), şi 0,5% revin tuberculozei extrarespiratorii în decesele prin tuberculoza pulmonară infiltrativă, caz nou), urmată de tuberculoza fibro-cavitară (31,3%; 29,5% în decesele prin tuberculoza pulmonară fibro-cavitară, caz nou) şi diseminată (27,2%), şi 0,4% revin tuberculozei extrarespiratorii.

Concluzii

1. În decesele prin recidiva tuberculozei pulmonare majoritatea pacienţilor (52,9%) intravital se aflau în afara supravegherii medicale (inclusiv 30,4% baciliferi) şi 46,9% de pacienţi intravital se aflau sub tratamente antituberculoase (inclusiv 36,6% baciliferi).

2. Tuberculoza acută drept cauza a decesului în decesele prin recidiva tuberculozei pulmonare, constituie 68,1% şi ponderea ei pe parcursul perioadei 2015-2017a crescut cu 13,4%.

3. Ponderea letalităţii determinate de localizarea respiratorie a tuberculozei recidivate este net superioară (99,5%) celei cauzate de localizările extrarespiratorii ale bolii.

4. Majoritatea deceselor prin recidiva tuberculozei pulmonare se produc în perioada de vârstă de 31-65 de ani (87,28%). Nivelul de vârf al letalităţii la bărbaţi revine grupei de vârstă de 51-65 de ani (39,6%) şi la femei – grupei de vârstă de 41-50 de ani (50,0%).

5. În structura tanatogenezei tuberculozei pulmonare recidivate şi complicaţiilor ei, cauza imediată a decesului în majoritatea cazurilor (61,2%) s-a impus progresarea tuberculozei (intoxicaţia tuberculoasă).

Publicaţie realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.23, Progam de Stat 2020-2023.

Bibliografie

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

2. Haidarli I., Tudor E., Sain D. et al. *Tuberculoza drept cauză a decesului.* Buletinul Acade- miei de Ştiinţe a Moldovei. Chişinău, 2006; 2(6):53-6.

3. Bong, Jay H.Kim, *Tuberculosis mortality and Morbidity Associated with Occupation in the United States. 40620:* Tuesdey, november 14, 2000-Baard 9.

4. Raviglione M.C., Kochi A., Dolin D.J., *Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000.* Bull.WHO, 2000; 72: 213-20.

5. Didilescu Cr., Marica C., *Tuberculoza în România*. Ed. „Curtea veche”, 1998: 151 p.

6. Ерохин В.В., Пунга В.В., Скачкова Е.И. *Формирование показателя смертности от активного туберкулеза на территориях зоны курации ЦНИИТ РАМН.* Пробл. туб. и болезней лёгких, 2005; 12: 22-8.

7. Шилова М.В., Глумная Т.В. *Прогноз показателя смертности населения от туберкулеза (методология расчета).* Пробл. туб. и болезней органов дыхания, 2006; 1:22-8.

CZU: 616.24-002.5+616-097
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.03

EVALUAREA DECESELOR PRIN TUBERCULOZĂ PULMONARĂ SENSIBILĂ

Aurelia USTIAN[1], dr. în șt. med., prof. univ., **Alina MALIC**[1], dr. în șt. med.,
Vasile POPA[2], dr. în șt. med., **Carmina PALADI**[2], dr. în șt. med., **Tatiana OSIPOV**[1]

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, R. Moldova

e-mail: aurelia.ustian@usmf.md

Rezumat

Au fost studiate datele a 112 bolnavi, care au decedat prin tuberculoză pe parcursul a 3 ani (2018-2020) în Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău. Bolnavii decedați au fost repartizați în două loturi: lotul 1 – 73(65,9%) din cazurile noi de tuberculoză pulmonară și lotul 2 – 39(34,8%) cazuri din re-tratament. S-a constatat, că 55(75,5%) pacienți din lotul 1 și 22(56,4%) – din lotul 2 au decedat prin progresarea TB și complicațiile ei. Bolnavii au decedat prin alte boli în 18 (24,7%) din lotul 1 și în 17(45,6%) cazuri – din lotul 2. În ambele loturi a predominat vârsta între 41 și mai mult de 60 ani, persoanele neangajate, solitare, cu forme grave de tuberculoză (generalizată, pneumonie cazeoasă), fără loc de trai – 36(32,1%), cu co-infecția TB/HIV – 26(23,21%), alcoolism – 58(51,8%) decedați. Din staționarele somatice în stare gravă au fost transferați – 107(95,5%) pacienții și în 2/3 cazuri decesul a survenit în prima lună după internare.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, mortalitatea, deces, caz nou, re-tratament.

Summary. The evaluation of sensitive pulmonary tuberculosis deaths

The data of 112 patients who died of tuberculosis during 3 years (2018-2020) in the Municipal Hospital of Phthisiopneumology in Chisinau were studied. The died patients were divided into two groups: 1 group – 73(65,9%) new cases of pulmonary tuberculosis and 2 group – 39(34,8%) re-treatment cases. It was found that 55(75,5%) patients in 1 group and 22(56,4%) from 2 group died from the TB progression and its complications. in the 1 group from other diseases 18(24,7%) patients died and from 2 group – 17(45,6%) cases. in both groups, the age between 41 and more than 60 years predominated, the unemployed, singular status, people with severe forms of tuberculosis (generalized, caseous pneumonia), homeless were 36(32,1%), TB / HIV co-infection 26(23,21%), alcoholism – 58(51,8%) patients. in serious condition from general hospital – 107 (95,5%) patients were transfered and death occurred in 2/3 cases in the first month after admission.

Key-words: tuberculosis, mortality, death, new case, re-treatment.

Резюме. Оценка смертности от чувствительного туберкулеза легких

Были изучены данные 112 пациентов, умерших от туберкулеза в течение 3 лет (2018-2020 гг.) в Городской больнице фтизиопневмологии в Кишиневе. Умершие пациенты были разделены на две группы: 1 группа – 73(65,9%) новых случаев туберкулеза легких и 2 группа – 39(34,8%) случаев повторного лечения. Выявлено, что 55(75,5%) пациентов в 1 группе и 22(56,4%) из 2 группы умерли от прогрессирования туберкулеза и его осложнений. В 1-й группе 18(24,7%) больных умерли от других заболеваний, во 2-й группе – 17(45,6%) больных. В обеих группах преобладал возраст от 41 до 60 лет, безработные, одинокие, больные с тяжелыми формами туберкулеза (генерализованный, казеозная пневмония), бездомных было 36(32,1%), коинфекция ТБ / ВИЧ – 26(23,21%), алкоголизм

– 58(51,8%) пациентов. В тяжелом состоянии из больниц общего профиля было переведено 107(95,5%) больных и в 2/3 случаев смерть наступила в первый месяц после поступления.

Ключевые слова: туберкулез, смертность, новый случай, повторное лечение.

Introducere. Tuberculoza este cea de a doua cauză de deces la adulți provocată de un singur agent infecțios, doar HIV-SIDA generând un număr mai mare de decese și printre cele 10 cauze de deces în lume. Mortalitatea în tuberculoză este unul dintre cei mai importanți indicatori demografici, el caracterizează nu numai bunăstarea demografică a populației, dar și cea socială și medicală. Scăderea mortalității prin tuberculoză poartă un caracter planic. Mortalitatea este un indicator care evidențiază dinamica modificărilor apărute în timp cu posibilitatea efectuării corelației măsurilor necesare pentru succes. Principalele acțiuni în scăderea mortalității prin tuberculoză sunt îmbunătățirea nivelului de trai, organizarea depistării precoce a bolnavilor și sporirea calității tratamentului. Patologia concomitentă ocupă un loc important în evoluția tuberculozei și în cauza imediată a decesului. Polimorfismul clinic și radiologic face dificil diagnosticul de tuberculoză în staționarele multiprofil, bolnavii fiind transferați în spitalul de ftiziopneumologie în stare gravă unde ei decedează în primele zile. Ultimii cinci ani se atestă o scădere constantă a incidenții și mortalității ca rezultat al profilaxiei și tratamentului tuberculozei. În municipiu Chișinău mortalitatea a scăzut de la 20,2 la 100 mii populație în 2007 până la 5,8-2018; 5,5-2019;4,3-2020 [2,3].

Conform datelor OMS în pofida măsurilor de control al tuberculozei mortalitatea rămâne înaltă. Anual în lume se îmbolnăvesc 10 mln. oameni de tuberculoză, din ei 1 mln. de copii. Mortalitatea constituie 1,5 mln de persoane. Strategy The End TB adoptată de OMS preconiza reducerea mortalității prin tuberculoză în anul 2035 cu 95% comparativ cu anul 2015. Țările cu venituri mici, cu extinderea mare a bolii, prezența co-infecției TB/HIV și a tuberculozei rezistente se vor confrunta cu mari dificultăți în atingerea acestui scop [6,8,9].

În anul 2020 incidența tuberculozei a scăzut în toate țările lumii cu 40-50%, datorita impactului pandemii COVID-19. Conform datelor Stop TB Partnership pandemia în următorii ani va contribui la creștea mortalității cu 1,4 mln bolnavi de tuberculoză. Înrăutățirea statutului social al populației pe fon de pandemie, contactul masiv din cauza autoizolării în familie, limitarea accesului la examinările active și la efectuarea tratamentului vor contribui la creșterea numărului de îmbolnăviri și decese prin tuberculoză [5,6,7].

Scopul. Studierea cauzelor deceselor bolnavilor de tuberculoză pulmonară sensibilă din cazurile noi și re-tratament.

Material și metode. În ultimii trei ani (2018-2020) în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie au decedat 120 bolnavi cu diagnosticul de tuberculoză pulmonară sensibilă. Majoritatea bolnavilor decedați – 83(69,2%) au fost din or. Chișinău, 14(11,7%) au fost din suburbii și 23(19,2%) din raioanele țării. La 8 (6,6%) bolnavi decedați diagnosticul de tuberculoză nu a fost confirmat. Fără loc stabil de trai au fost 36(32,1%), iar cu infecția HIV – 26(23,2%) decedați.

Cazurile de deces au fost repartizate în 2 loturi: lotul 1 au constituit 73(65,2%) decedați din cazurile noi de tuberculoză pulmonară, iar lotul 2 – bolnavii decedați din re-tratament – 39(34,8%) cazuri. Așa dar, 2/3 din bolnavii decedați erau din cazurile noi de tuberculoză pulmonară, iar 1/3 din re-tratament.

Din cazurile noi, 55(75,5%) au decedat prin progresarea tuberculozei și complicațiile ei, și 18(24,7%) – prin alte boli. Din tipul de bolnavi cu re-tratament (recidivă, pierduți din supraveghere) au decedat 39(34,8%) pacienți, din care 22(56,4%) – prin progresarea tuberculozei, iar 17(45,6%) – prin alte boli. Astfel, se constată un număr de 2 ori mai mare de decese în lotul bolnavilor cu re-tratament din contul bolilor asociate, comparativ cu cazurile noi. Bolnavii spitalizați erau în stare gravă, depistați prin adresare, transferați din spitalele somatice – 62(55,3%), prin asistența medicală de urgență de la locul de trai – 45(40,2%) și numai 5(4,5%) pacienți au fost îndreptați de către frtiziopneumolog.

În cazurile noi de tuberculoză au decedat mai mulți bărbați: 58 bărbați și 5 femei, raportul B/F fiind de 3,9, iar în cazurile de re-tratament – 28 bărbați și 11 femei, raportul B/F – 2,5. Așa dar, în lotul 2 au decedat mai multe femei decât în lotul 1.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după vârstă

Tip caz	Caz Nou (73)		Re-tratament (39)		p
	N	%	N	%	
20-30	3	4,1	1	2,6	0,390551
31-40	9	12,3	6	15,4	0,201785
41-50	16	21,9	9	23,1	0,18498
51-60	20	27,3	11	28,2	0,173914
> 60	25	34,2	12	30,5	0,157007

Repartizarea bolnavilor după vârstă nu a stabilit diferențe statistic semnificative p>0.1 între cazurile noi și cele cu re-tratament, în ambele loturi a predo-

Tabelul 2

Statutul social al bolnavilor

Statutul social	Caz Nou		Re-tratament		p
	N	%	N	%	
Angajat	10	13,7	-	-	0,010979
Neangajat	37	50,7	22	56,4	0,133748
Invalid	6	8,2	8	20,5	0,043591
Pensionar	20	27,4	9	23,1	0,160922
Total	73	100,0	39	100,0	

Tabelul 3

Repartizarea deceselor conform statutul matrimonial

Statutul matrimonial	Caz Nou (73)		Re-tratament (39)		p
	N	%	N	%	
Căsătorit	15	20,5	5	12,8	0,128327
Concubinaj	4	5,5	6	15,4	0,062748
Total în cuplu	**19**	**26,0**	**11**	**28,2**	**0,170382**
Celebatar	7	9,6	2	5,1	0,219735
Divorțat	34	46,6	20	51,3	0,140594
Văduv	13	17,8	6	15,4	0,200592
Total solitari	**54**	**74,0**	**28**	**71,8**	**0,170382**

minat vârsta cuprinsă între 41- 60 ani și >60 ani. Se evidențiază un număr mai mare de decese în vârsta de peste 60 ani (1/3 cazuri) în ambele loturi.

Contact intradomiciliar, la serviciu, cu prietinii au avut 41(36,6%) pacienți decedați. Au fost în detenție 14(12,5%), iar migranți – 15(13,4%) cazuri.

Statutul social al bolnavilor a fost nefavorabil în ambele loturi, peste 1/2 bolnavi decedați nu erau angajați în câmpul muncii, însă la bolnavii decedați din re-tratament nu a fost nici un angajat și s-a constatat un număr mai mare de invalizi, statistic semnificativ, $p<0.1$. Fiecare al 4-lea bolnav decedat era pensionar.

Decesele la bolnavii din ambele loturi a survenit din cauza stabilirii formelor grave, extinse de tuberculoză, peste 1/3 din cazuri prin pneumonie cazeoasă. Numărul cazurilor de tuberculoză generalizată a fost mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2, statistic semnificativ, $p<0.1$. La bolnavii de re-tratament tuberculoza fibro-cavitară a fost înregistrată de două ori mai des decât în cazurile noi. Acești bolnavi au decedat din cauza progresării procesului tuberculos. Diferite complicații care au contribuit la deces au avut 13(11,56%) decedați: hemoragie pulmonară – 6, pneumotorax spontan – 3, cord pulmonar – 4 cazuri.

Din cauza maladiilor asociate bolnavii de tuberculoză cazuri noi (18) au decedat: cancer cu diferite localizări – 6, infecția fungică – 4, ictus cerebral – 3, pneumonie comunitară – 2 cazuri, și a câte un caz de ciroză hepatică, edem cerebral, cardiopatie ischemică.

Tabelul 4

Repartizarea deceselor în funcție de forma clinico-radiologică

Forma de tuberculoză	Cazuri noi (73)		Re-tratament (39)		p
	N	%	N	%	
Generalizată	30	41,1	6	15,4	0,004715
Diseminată	4	5,4	3	7,7	0,000698
Pneumonie cazeoasă	21	28,8%	8	20,5	0,135325
Infiltrativă	15	20,5	18	46,1	0,119208
Fibro-cavitară	3	4,1	4	10,3	0,141208
Total	73	100,0	39	100,0	

Tabelul 5

Repartizarea deceselor conform rezultatelor bacteriologice

Tip caz	Sputa BAAR				Xpert MBT /RIF			
	pozitiv		negativ		pozitiv		negativ	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Caz nou(71)	43	60,6	28	39,4	58	81,7	13	18,3
Re-tratament (31)	15	48,4	16	51,6	18	58,1	13	41,9
p	0,090183		0,090183		0,009478		0,009478	

Cauza decesului bolnavilor de tuberculoză pulmonară din re-tratament (17) au fost următoarele maladii: pneumonia comunitară – 3, ciroză hepatică – 3, a câte două cazuri de cancer pulmonar, infecție fungică, cardiopatie ischemică, BPOC și a câte un caz – ictus cerebral, edem cerebral și infarct miocardic.

Din numărul total de bolnavi (112) decedați de tuberculoză au avut următoarele boli asociate: hepatite – 22(19,6%), ulcer stomacal sau stomac operat – 13(11,6%), diabet zaharat – 9 (8%), BPOC – 5(4,5%). Utilizatori de droguri au fost 6(5,4%).

În urma repartizării bolnavilor decedați conform rezultatelor bacteriologice s-a observat, că atât în cazurile noi, cât și în cazurile de re-tratament rezultatele molecular-genetice pozitive au fost mai frecvente decât prin metoda microscopică. Rezultatele pozitive a ambelor metode au fost înregistrate mai des la pacienții cazurilor noi de tuberculoză, comparativ cu cei din re-tratament. La 2 pacienți din cazurile noi și la 8 pacienți din re-tratamente din cauza stării grave nu a putut fi colectată sputa pentru examinare.

Sputa la BAAR în cazurile noi a fost pozitivă la peste1/2 decedați, și a atins niveluri statistice semnificative comparativ cu cele din re-tratamente ($p<0.1$). Xpert MBT /RIF pozitiv a fost în 81,7% cazuri noi și numai în 58,1% în re-tratament, statistic semnificativ, $p<0.1$.

Anemia a fost constatată la 92(82,1%) pacienți. VSH accelerat sa stabilit la 106(94,7%) din care între 20-30mm/h la 14(12,5%), 31-40 mm/h – la 19(17%), 41-50mm//h – la 27(24,2%), 51-60mm/h – la 24(21,4%), mai mare de 60mm/h – 22(19,6%) și numai la 6(5,3%) a fost în limitele normei.

Concluzii

În cazurile noi de tuberculoză decesele au predominat la bărbați, mai mulți bolnavi au decedat prin progresarea procesului tuberculos, numărul baciliferilor a fost mai mare comparativ cu cazurile de deces din re-tratament. Tuberculoza generalizata sa înregistrat la peste 1/2pacienți. Co-infecția TB/HIV s-a constatat la 1/3, iar alcoolismul – la peste 1/2 pacienți.

În cazurile de re-tratament raportul bărbați/femei a fost mai mic, aproximativ de trei ori mai mare a fost numărul invalizilor decedați comparativ cu cazurile noi, de două ori mai frecvent sa apreciat numărul deceselor prin alte boli. Tuberculoza generalizată s-a constatat la 1/3 bolnavi și numai la ei s-a înregistrat tuberculoza fibro-cavitară.

În ambele loturi a predominat vârsta cuprinsă între 41 și mai mult de 60 ani, 2/3 cazuri decesele au survenit la persoanele solitare. Pneumonia cazeoasă a fost cauza deceselor la peste 1/3 pacienți. În majoritatea cazurilor bolnavii erau transferați din staționarele somatice în stare gravă și 2/3 cazuri au decedat în prima lună după internare.

Bibliografie

1. Aljohaney A. *Mortality of patientients hospitalized for active tuberculosis in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia.* Saudi Med J. 2018; 39(3): p. 267-272.
2. Popa V. *Particularitățile mortalității prin tuberculoză la etapa actuală.* Autoreferatul tezei de dr.șt. med., Chișinău, 2019.
3. Protocol Clinic Național. *Tuberculoza la adult.* Chișinău, 2020.
4. Reis-Santos B., Souza Rocha M. *Tuberculosis: an instrument of early mortality in life course.* The Lancet Inf D. 2020; 20 (1), p. 11-12.
5. Editorial. *Tuberculosis and malaria în the age of COVID-19.* The Lancet Inf D., 2021; 21 (1), p. 1.
6. WHO. *Global Tuberculosis raport*. 2020.
7. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. и др. *Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в РФ,* часть 2. Смертность от туберкулеза. Туберкулёз и болезни лёгких. 2017; 95(7): с. 8-15.

8. Нечаева О.Б. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ -инфекцией в Российской Федерации.* Туберкулёз и болезни лёгких. 2017; 95(3): с. 13-19.

9. Равильоне М. К., Коробицын А. А. *Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации.* Туберкулёз и болезни лёгких. 2016; 94(11): с. 7-15.

УДК: 614.446.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.04

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА СИСТЕМУ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ПОМОЩИ

Лариса РУСАКОВА[1], др. мед. наук,
Сергей СТЕРЛИКОВ[2], др. мед. наук, **Дарья КУЧЕРЯВАЯ**[2]

[1]ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», г. Москва, Россия,
[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. описать влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулёзной помощи. *Результаты.* На активное выявление больных туберкулёзом повлияло ограничение мобильности населения («локдаун»), приведшее к росту доли больных туберкулёзом, выявленных пассивно и посмертно, числа впервые выявленных больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом. Пандемия COVID-19 (как с «локдауном», так и без него) привела к снижению числа зарегистрированных новых случаев туберкулёза у взрослых. Снизилась госпитализация больных туберкулёзом в стационары и санатории. В России удалось избежать связанного с пандемией COVID-19 нарушения поставок противотуберкулёзных препаратов и массовой потери для лечения больных туберкулёзом. *Заключение.* «Локдаун» при пандемии COVID-19 приводит к нарушению активного выявления туберкулёза, росту запущенных его форм и посмертного выявления. Ухудшение выявления случаев туберкулёза отмечается и вне «локдауна»; возможно это связано с перегрузкой здравоохранения. Карантинные мероприятия приводят к снижению пропускной способности противотуберкулёзных учреждений.

Ключевые слова: туберкулез, локдаун, COVID-19.

Summary. Impact of COVID-19 pandemic and anti-epidemic measures on TB care.

Purpose. To describe the impact of COVID-19 pandemic on TB care. *Results.* Active TB detection was affected by the restrictions of population mobility („lockdown"), which led to an increase in the proportion of TB patients diagnosed passively and post-mortem, as well as in the number of newly diagnosed TB patients with fibro-cavitary tuberculosis. COVID-19 pandemic (with and without lockdown) has led to a decrease in the number of notified new TB cases in adults. The number of hospitalizations of TB patients in the inpatient clinics and sanatoriums has decreased. in Russia, it was possible to avoid a disruption in the supply of TB drugs associated with COVID-19 pandemic and a massive loss to follow-up of TB patients. *Conclusion.* Lockdowns during COVID-19 pandemic lead to a disruption of active TB case detection, an increase in the number of advanced forms of TB and post-mortem detection. Decline in TB detection is also noted beyond the lockdown; perhaps this is due to an excessive workload in the health care system. Quarantine measures lead to a decrease in the throughput capacity of TB hospitals.

Key-words: tuberculosis, lockdown, COVID-19.

Rezumat. Impactul măsurilor pandemice și antiepidemice COVID-19 asupra sistemului antituberculoză.

Scopul. Descrierea impactului pandemiei COVID-19 asupra TB. *Rezultate.* Detectarea activă a tuberculozei a fost afectată de restricțiile de mobilitate a populației („lockdown"), care au condus la o creștere a proporției pacienților cu tuberculoză diagnosticați pasiv și post-mortem, precum și a numărului de pacienți cu tuberculoză nou diagnosticați cu tuberculoză fibro-cavitară. Pandemia COVID-19 (cu și fără lockdown) a condus la o scădere a numărului de cazuri noi de TB notificate la adulți. Numărul de spitalizări ale pacienților cu tuberculoză în clinicile de spitalizare și sanatorii a scăzut. În Rusia, a fost posibilă evitarea întreruperii furnizării de medicamente TB asociate cu pandemia COVID-19 și o pierdere masivă a supravegherii pacienților cu TB. *Concluzie.* Lockdown-ul în timpul pandemiei COVID-19 conduce la o întrerupere a detectării active a cazurilor de TBC, o creștere a numărului de forme avansate de TBC și detectare post-mortem.

Declinul în detectarea TB este, de asemenea, observat dincolo de lockdown; poate că acest lucru se datorează unei sarcini excesive de muncă în sistemul de sănătate. Măsurile de carantină duc la scăderea randamentului spitalelor TB.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, COVID-19, lockdown.

Введение. Пандемия COVID-19 оказала серьёзное влияние на все стороны общественно-политической жизни, в том числе – привела к существенному снижению уровня жизни населения [1], что оказывает влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулёзу (ТБ) [2]. Также имело место перенаправление ресурсов здравоохранения [3] и ограничение мобильности населения (далее – «локдаун»), что снижало доступ населения к услугам здравоохранения, в том числе – к противотуберкулёзной помощи.

В настоящее время получены достаточные сведения для описания изменений эпидемиологии ТБ и системы организации противотуберкулёзной помощи в ходе двух волн пандемии COVID-19 и дифференцирование эффектов пандемии как таковой от эффектов, вызванных «локдауном» во время первой волны SARS CoV2.

Цель исследования. Описать влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулёзной помощи населению.

Материалы и методы. Использовали данные ежемесячного статистического наблюдения, которое функционирует в Российской Федерации с 2011 года, и позволяет осуществлять мониторинг показателей охвата профилактическими осмотрами на туберкулёз детей и взрослых, выявление больных ТБ (включая число пациентов с фиброзно-кавернозным ТБ – ФКТЛ, что отражает последствия запаздывания выявления случаев ТБ), показатели деятельности учреждений – число госпитализаций в стационары и санатории, число летальных исходов от ТБ, обеспеченность противотуберкулёзными препаратами и число больных ТБ, потерянных для лечения.

Прогнозирование числа впервые выявленных больных ТБ детей и взрослых (в том числе с ФКТЛ), которых ожидалось зарегистрировать по месяцам 2020 года и в целом за 2020 год, проводилось с помощью регрессионного анализа данных за предшествующие 5 лет (2015–2019 гг.). Аналогичным образом проводилось прогнозирование ожидаемого числа умерших от ТБ, а также пациентов, направленных в туберкулёзные стационары и санатории. Также использовали сопоставление ежемесячных показателей за 2020 год с аналогичными показателями за 2019 год

Результаты. Динамика охвата населения активным выявлением ТБ представлена на рисунке 1. Кумулятивный охват активным выявлением ТБ был самым низким в июне 2020 г. (69,7%), после чего начал расти; по итогам 2020 г. он составил 89,3%, в т.ч. у взрослых 87,6% от значения 2019 г., у детей – 91,2%. Структура случаев ТБ, выявленных активно, пассивно и посмертно в гражданском здравоохранении в 2019 г. составила 65,4%, 29,5% и 5,1%, соответственно. В 2020 г. – 55,5%, 35,9% и 8,5%, соответственно ($p<0,01$).

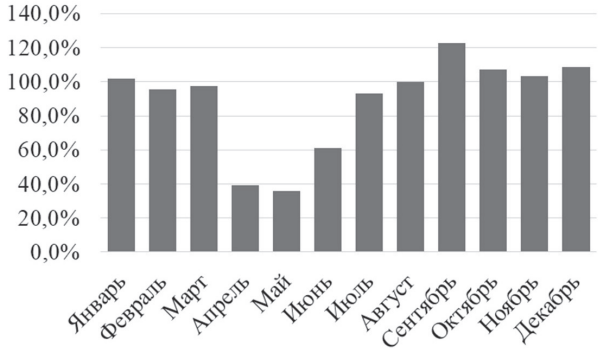


Рисунок 1. Динамика ежемесячного числа лиц, осмотренных для выявления туберкулёза в 2020 году, в % от аналогичного месяца 2019 года

Помесячная динамика числа впервые выявленных в 2020 г. больных ТБ относительно прогнозируемых значений представлена на рис. 2.

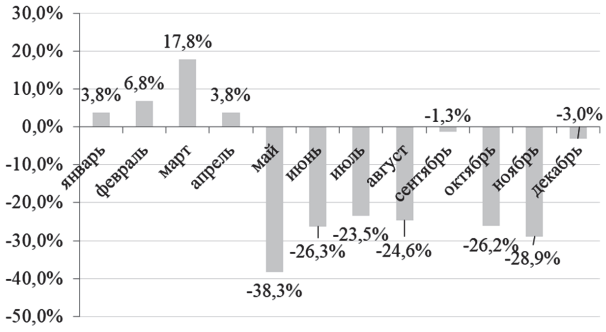


Рисунок 2. Число впервые выявленных больных ТБ в 2020 году относительного их ожидаемого количества, полученного путём регрессионного анализа (в % различий от ожидаемого их количества)

В целом за 2020 год, согласно регрессионной модели: $Y=-4960,6*X+72704$; $R^2=0,99$, где (здесь и далее) X – год наблюдения относительно первого года (2015), включённого в регрессионную модель (равен 6), а Y – ожидаемое значение показателя, ожидалась регистрация 44560 впервые выявленных больных ТБ взрослых, в то время, как фактически было зарегистрировано 39147 (мень-

ше на 12,1%). Ожидаемое количество впервые выявленных больных ТБ детей 0–17 лет (модель Y=-357,3*X+4271,5; R^2=0,99) составило 2128 чел., что незначительно (-1,6%) отличалось от зарегистрированного (2169 чел.).

Прогнозируемое число умерших от ТБ в 2020 году взрослых (модель $Y=13756*e^{-0,146X}$; R^2=0,99), составило 5734, в то время как их фактическое число составило 6097, на 6,3% выше прогнозируемого. Прогнозируемое и фактическое значение числа умерших от ТБ детей совпали (по 5 чел.).

Прогнозируемое число больных ФКТЛ, полученное на основании регрессионной модели Y=-246*Ln(X)+864,07; R^2=0,99, составило 423, в то время, как фактически зарегистрировано было 543.

Ожидаемое число направленных в туберкулёзные стационары взрослых пациентов, (модель Y=-3787,7*6+61478; R^2=0,99) и детей 0–14 лет (Y=-345,7*6+4104,3; R^2=0,99) составило 38751 и 2030, соответственно, в то время, как фактическое – 32891 и 1779, соответственно (снижение на 15,1% и 12,4% относительно моделируемого значения, соответственно). Пиковое снижение отмечалось в мае 2020 года – 0,5 и 0,3 от числа взрослых и детей, госпитализированных в аналогичном месяце 2019 года.

Ожидаемое число направленных в туберкулёзные санатории взрослых ТБ пациентов (модель Y=-241,6*X+2924,2; R^2=0,89) и детей 0–14 лет (Y=-37,8*X+463,8; R^2=0,99) составило 1475 и 237, соответственно, в то время, как фактическое – 883 и 134, соответственно (снижение на 40,1% и 43,5% относительно модели). Пиковые показатели снижения относительно уровня 2019 года также отмечались в мае (до 0,1 от уровня 2019 года).

Обеспеченность больных ТБ противотуберкулёзными препаратами 1 и 2 ряда в 2020 году была выше, чем в 2019 году; при этом максимальное превышение обеспеченности препаратами по сравнению с 2019 годом отмечалось в феврале – апреле 2020 года. Локальный дефицит противотуберкулёзных препаратов второго ряда отмечался только в октябре 2020 года (-1,7 процентных пункта по сравнению с 2019 годом).

Ожидаемое число больных ТБ, потерянных для лечения составило 2317 пациента, а фактически было потеряно для лечения 2486 пациентов. Это превышение может носить случайный характер, поскольку максимум был зарегистрирован до первой волны COVID-19.

Обсуждение. В Российской Федерации было две волны новой коронавирусной инфекции SARS CoV2, которые графически показаны на сайте [4]. С 30 марта 2020 года началось введение режима строгих ограничений: дни с 30 марта по 11 мая были объявлены нерабочими. После 11 мая продолжали действовать ограничения для пожилых лиц и лиц, страдающих хроническими заболеваниями. Кроме того, были введены ограничения торговли, сферы услуг, посещения рабочих мест. В ряде регионов России стали действовать электронные пропуска, а также карантинные ограничения, режимы чрезвычайной ситуации, повышенной готовности. 20 мая были введены ограничения в санаториях, согласно которым нельзя селить более 1 человека в номер, за исключением сопровождающих и членов одной семьи [5]. С середины мая началось поэтапное снятие ограничений, которые в основном были отменены в первой половине июля. Во время второй волны COVID-19, начавшейся в сентябре 2020 г. [4], столь строгие ограничительные меры не вводились.

Режим строгих ограничений повлиял на охват населения профилактическими осмотрами с целью выявления ТБ: в период наиболее строгих ограничений он составил менее 40% от показателей предыдущего года, однако затем вырос по мере снятия ограничительных мер. В июле-августе он вышел на прошлогодний уровень, а в сентябре превысил его. Далее, несмотря на начало второй волны роста заболеваемости и смертности новой коронавирусной инфекцией SARS CoV2, охват активным выявлением ТБ превышал прошлогодний уровень.

В структуре случаев ТБ, выявленных активно, пассивно и посмертно, отмечается снижение доли случаев ТБ, выявленных активно, при росте пассивного и посмертного выявления. Наиболее низкой была доля случаев ТБ, выявленных активно, с мая по сентябрь 2020 года, что объясняется последствием введённых в апреле-июле 2020 г. ограничений.

Пандемия COVID-19 привела к снижению числа зарегистрированных новых случаев ТБ у взрослых в гражданском здравоохранении в 2020 году; причём это снижение лишь частично было связано с противоэпидемическими ограничениями – во время второй волны роста заболеваемости и смертности новой коронавирусной инфекцией SARS CoV2 наблюдалась аналогичная ситуация. Интересно, что в самом начале волн снижения числа зарегистрированных случаев ТБ не отмечалось. Вероятнее всего, это связано с инерционностью системы и регистрацией для лечения случаев ТБ, выявленных ранее, например – месяц назад. В то же время, пандемия COVID-19 не оказала влияния на число случаев ТБ, зарегистриро-

ванных у детей, хотя в течение года мы отмечали дефицит их регистрации. Возможно, это связано с более быстрым восстановлением охвата активным выявлением ТБ у детей [6].

Рост числа впервые выявленных больных ФКТЛ отражал последствия перерыва и проблемы системы активного выявления больных ТБ, которое начало сказываться, начиная с 5-го месяца от начала «локдауна». По абсолютному числу впервые выявленных больных ФКТЛ Российская Федерация оказалась «отброшена» назад на 2,5 года назад.

Ожидаемое число направленных на госпитализацию в туберкулёзный стационар пациентов серьёзно снизилось в первые месяцы коронавирусных ограничений (пик снижения относительно показателей 2019 года отмечался в мае 2020 г., т.е. через месяц от начала ограничений). Таким образом, снижение госпитализации ассоциировано с «локдауном».

Хуже обстояло дело с обеспечением санаторно-курортного лечения больных ТБ – в силу рекомендуемых ограничений [5], снижение их числа оказалось более интенсивным, и продолжается сейчас. Вместе с тем, туберкулёзные санатории в России играют важную роль в изоляции детей из очага туберкулёзной инфекции.

В отличие от наблюдения [7], в России пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения не привели к дефициту лекарственного обеспечения. Лишь в октябре 2020 года отмечалось снижение обеспеченности препаратами второго ряда, что потенциально может быть связано с внедрением в Российской Федерации цифровой системы идентификации происхождения препаратов.

Заключение. «Локдаун» при пандемии COVID-19 приводит к нарушению активного выявления ТБ, росту выявления запущенных форм ТБ и посмертного выявления. Однако ухудшение выявления случаев ТБ отмечается и без локдауна; возможно это связано с перегрузкой системы здравоохранения, снижением настороженности врачей в отношении ТБ. В любом случае, карантинные мероприятия приводят к снижению пропускной способности противотуберкулёзных учреждений.

Литература

1. COVID-19 и человеческий капитал. Доклад об экономике региона Европы и Центральной Азии. Всемирный Банк. Вашингтон, 2020:134. DOI: 10.1596/978-1-4648-1643-7.

2. Сенижук А.И. О*ценка эпидемиологической обстановки по туберкулёзу на уровне субъекта.* Социальные аспекты здоровья населения, 2020;66(6):12. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-6-12.

3. Кучерявая Д.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М., Пономарёв С.Б. *Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулёзной помощи населению по состоянию на май 2020 года.* Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, 2020;3:312–27. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00074.

4. Коронавирус в России. Инфографика. URL: https://zona.media/coronagraph (дата обращения: 06.03.2021).

5. Методические рекомендации МР 3.1/2.1.0182-20 «Рекомендации по организации работы санаторно-курортных учреждений в условиях сохранения рисков распространения COVID-19».

6. Стерликов С.А., Русакова Л.И., Кучерявая Д.А. *Влияние пандемии COVID-19 на показатели противотуберкулёзной работы в России: результаты оперативного мониторинга.* Вестник ЦНИИТ. – 2020;Спец. Вып. 2:97–98. DOI: 7868/S2587667820060400.

7. Togun T., Kampmann B., Stoker N.G., Lipman M. *Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes.* Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2020; 21. DOI: 10.1186/s12941-020-00363-1.

CZU: 616-079+616.24-002.5-036.3
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.05

NOI ABORDĂRI A EXAMENELOR RADIOLOGICE PROFILACTICE ÎN DEPISTAREA ACTIVĂ A TUBERCULOZEI ȘI BOLILOR NESPECIFICE ALE APARATULUI RESPIRATOR ÎN CONDIȚIILE ACTUALE

Nicolai NALIVAICO, dr. în șt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nalivaico@yahoo.com

Rezumat

Au fost efectuate examenele radiologice profilactice populației la 54893 persoane din grupele de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză din diferite teritorii administrative din RM. A fost evaluată structura factorilor medico-sociali nefavorabili la 18223 persoane. Din 357 pacienți cu tuberculoză pulmonară evolutivă, cu scop profilactic au fost depistați 176 pacienți, majoritatea din ei, în 95 sau 54,0% cazuri – în cadrul acestui proiect cu complexele radiodiagnostice digitale mobile în expediție în diferite teritorii administrative RM.

Cuvinte-cheie: examenele radiologice profilactice; tuberculoză pulmonară; factorii medico-sociali; grupele de risc.

Summary. New approaches to prophylactic radiological examinations in the active detection of tuberculosis and non-respiratory diseases in the current conditions

Prophylactic radiological examinations were performed on the population of 54893 people from risk groups and increased vigilance for tuberculosis in different administrative territories of the Republic of Moldova. The structure of the medico-social unfavorable factors in 18223 persons was evaluated. Out of 357 patients with evolutionary pulmonary tuberculosis, with prophylactic purpose, 176 patients were detected, most of them in 95 or 54.0% cases – within this project with the mobile digital radiodiagnostic complexes shipped to different administrative territories of the Republic of Moldova.

Key-words: prophylactic radiological examinations; pulmonary tuberculosis; medical and social factors; risk groups.

Резюме. Новые подходы к профилактическим рентгенологическим обследованиям при активном выявлении туберкулеза и неспецифических заболеваний органов дыхания в современных условиях

Были проведены профилактические радио-логические обследования населения у 54893 лиц из групп риска с повышенным уровнем заболевания туберкулезом легких в различных административных территориях Республики Молдова. Проведена оценена структуры медико-социальных неблагоприятных факторов у 18223 человек. Из 357 пациентов с активным туберкулезом легких было выявлено 176 пациентов с профилактической целью, большинство из них в 95 или 54,0% случаев – в рамках этого проекта с мобильными цифровыми рентгенодиагностическими комплексами, в различные административные территории Республики Молдова.

Ключевые слова: профилактические радиологические обследования; туберкулез легких; медицинские и социальные факторы; группы риска.

Scopul. Optimizarea depistării tuberculozei în sistem medical integrat, determinarea criteriilor medico-sociale de formare a grupelor de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză.

Material şi metode. Întru realizarea Programului Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016 – 2020, aprobat prin HG Republicii Moldova nr.1060 din 20. 10. 2016 şi intru executarea Ordinului Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 931 din 01.08.2018 „Cu privire la Campania notională: Un doctor pentru tine! desfășurarea screening-ului prin radiografie pulmonară” în anii 2018 – 2019 au foste efectuate examenele radiologice profilactice populației din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu TB. În acești ani au fost efectuate 54893 examene radiologice profilactice populației din grupele de risc sporit de îmbolnăvire și cu vigilenta sporita pentru depistarea activa a tuberculozei și cancerului pulmonar, în teritoriile administrative RM.

Preventiv medicii de familie de comun cu serviciul de ftiziopneumologie, centrele de sănătate publică din teritorii au format grupele cu risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză și apreciate criteriile identificării factorilor de risc a persoanelor preconizate pentru examinările profilactice cu complexele radiodiagnostice digitale mobile.

A fost evaluată structura factorilor medico-sociali nefavorabili la 18223 persoane în baza anchetei

– chestionar pentru depistarea maladiilor aparatului respirator, fişei medicale a bolnavului de ambulatoriu F 025/e.

Examinările profilactice a populaţiei au fost efectuate la complexele radiodiagnostice digitale mobile ”AMICO”, care au o destinaţie pentru examinarea diagnostică radiologică a persoanelor din grupele de risc de îmbolnăvire cu tuberculoză, cancer şi alte maladii ale organelor toracelui.

Rezultate. A fost evaluată structura factorilor medico-sociali nefavorabili la 18223 persoane şi apreciate criteriile identificării factorilor de risc şi vigilenţă sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză, care au fost supuse examenelor radiologice profilactice în teritoriile RM.

Astfel, au fost identificate grupele de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire legate de particularităţile medico-biologice a organismului şi în primul rând existenţa bolilor favorizante la 5884 pacienţi selectaţi, sau 32,3% din numărul total, inclusiv: cu diabet zaharat (9.1%), boala ulceroasă a stomacului şi duodenului (3,1%), bolile nespecifice al aparatului respirator (4,8%), bolile mentale, persoanele cu un consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri (7,7%), infectaţi HIV/SIDA (0,1%), leziuni hepatice (1,9%), persoane cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv, tratament biologic (0,1%), bolile profesionale (0,4%), subnutriţie (0,5%). O altă categorie de populaţie au fost selectate persoanele cu sechele de tuberculoză, cu leziuni fibrotice pulmonare – 816 sau 4,5.

Între contingentele de populaţie examinate cu scop profilactic au fost incluse persoanele din grupele de risc legate de condiţii nocive de muncă şi a mediului ambiant – în total 1984 sau 10,9%. În acest contingent au fost incluse persoane care lucrează în mediu cu noxe, reagenţi chimici agresivi sau suprasolicitării fizice şi nervoase (152 sau 0,8%). Obligatoriu a fost examinat personalul medico-sanitar din instituţiile medicale şi asistenţă socială (171 – 0,9%).

Deoarece îmbolnăvirile de tuberculoză sunt mai frecvente printre contacţii din focarele de tuberculoză aceste persoane (935 – 5,1%) şi bolnavii, care se tratează cu doze mari cu hormoni steroizi (86 – 0,5%), persoanele cu nivel igieno-sanitar necorespunzător (640 – 3,5%) au fost examinate în cadrul acestui screening.

În evoluţia tuberculozei tot mai frecvent este menţionat, că o importantă primordială o au factorii sociali (1-4). Aceştia sunt persoanele social-nefavorabile, migranţii, muncitorii străini, şomerii ş.a., astfel în acest contingent au fost selectate 5808 persoane sau 31,9% din numărul total.

La identificarea grupelor de risc de populaţie au fost luate în consideraţie, în primul rând persoanele, care timp îndelungat nu au fost examinate radiologic, contingente de populaţie neorganizate, persoane angajate în muncă la întreprinderile şi instituţiile mici. Conform rezultatelor selectării acestui contingent de populaţie au fost înregistrate 7255 persoane sau 39,8%.

La etapa pregătirii examenelor profilactice în teritorii o deosebită atenţie a fost acordată identificării corecte a grupelor de risc crescut de îmbolnăvire, pe de o parte organizarea optimală ale activităţilor ţintite asupra acestei categorii de populaţie să ne permită depistarea oportună la un număr însemnat de cazuri de tuberculoză, pe de altă parte examinările profilactice acestui contingent să asigure o eficienţa maximă.

Au fost analizate rezultatele examinărilor profilactice efectuate la 54893 persoane din grupele de risc şi vigilenţă sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză din diferite teritorii administrative din RM.

Integral au fost depistaţi cu patologie pulmonară 6237 sau 11,4 % din 54893 persoane examinate, inclusiv cu semne radiologice sugestive pentru tuberculoză pulmonară evolutivă 1714 sau 3,1% din numărul total.

Au fost depistate 2991 (5,45%) persoane cu sechele după tuberculoză pulmonară suportată, inclusiv 1231 (2,24%) cu modificări radiologice „mari”, extindere polisegmentară şi la 1760 (3,21%) cu procese în limitele unui segment – ”mici”.

La 2822 persoane au fost depistate semne radiologice sugestive bolilor nespecifice ale aparatului respirator. Au fost depistate un număr impunător de persoane cu modificări pulmonare fibrotice, scleroemfizem generalizat – care formează cea mai mare grupă de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză de rând cu purtătorii de sechelii de tuberculoză, care alcătuiesc aproximativ 5,1% populaţie matură. La 665 (1,2%) persoane au fost depistate procese pulmonare infitrative, care s-au manifestat prin modificări parenchimatoase – sindromul radiologic de bază.

Au fost analizate căile de depistare la 357 pacienţi cu tuberculoză evolutivă, inclusiv 294 cazuri noi (82,4%) şi 63 (17,6%) recidive, din ei au fost depistaţi prin adresare 181 sau 50,7%, cu scop profilactic prin examinarea grupelor de risc şi vigilenţă sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză – 176 sau 49,3% pacienţi.

Din aceşti 176 pacienţi cu tuberculoză pulmonară evolutiva în 95 sau 54,0% cazuri, majoritatea din ei, au fost depistate în cadrul acestui screening cu complexele radiodiagnostice digitale mobile.

Între formele clinice a tuberculozei pulmonare depistate prin examene profilactice în aceste teritorii (176) au predominat forme limitate de tuberculoza pulmonară infiltrativă – 151 cazuri, inclusiv în cadrul acestui proiect – 72 persoane, care au alcătuit 48,0%.

Tot odată numai la complexele radiodiagnostice mobile au fost depistate 16 cazuri cu tuberculoză pulmonară nodulară evolutivă, 4 – cu tuberculoză diseminată și 3 – cu pleurezie.

În scopul optimizării managementului depistării tuberculozei a fost evaluată structura factorilor medico-sociali nefavorabili la persoanele, care a fost depistată prin examene profilactice în primul rând legate de particularitățile medico-biologice a organismului: existenta bolilor favorizante, care mai frecvent s-au întâlnit – bolile mentale, persoanele cu un consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri (40,7%), persoane cu sechelii de tuberculoză, purtători de leziuni fibrotice pulmonare (34,7%), bolile nespecifice al aparatului respirator (13,1%), subnutriție (11,9%), leziuni hepatice (11,3%). Din grupe de risc legate de condiții nocive de muncă şi a mediului ambiant: persoane cu nivel igieno-sanitar necorespunzător, contacte din focar de tuberculoză au fost identificate în 45,4% cazuri, contingente de populație neorganizată – în 49,4%.

Discuții. Menționăm, că în ultimii ani neargumentat considerabil s-au micșorat examinările profilactice persoanelor din grupele de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză, iar printre pacienții depistați cu tuberculoză prin adresare la medicul de familie conform datelor statistice anuale se înregistrează tot mai frecvent cazuri tardive, cu procese pulmonare extinse.

Astfel, instalațiile radiografice digitale mobile au avut o destinație pentru examinarea diagnostică radiologică a populaţiei şi în primul rând examinări profilactice şi orientate către depistări „țintite" a persoanelor din grupele de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză şi alte maladii ale organelor toracelui.

În prezent este recunoscut, că radiografia digitală prezintă una din cele mai performante și cost-eficiente metode de examene profilactice. Doza medie individuală (0, 433 mSv) este mult sub limita admisibilă (1 mSv), stabilită de legislația națională, europeană și internațională, și mult inferioară dozei medii anuale per capita, asociată iradierii naturale (2,48 mSv/an).

Riscul (teoretic) asociat dozei colective (19 om x SV) de la radiografia digitală pentru 54893 persoane investigate este neglijabil, comparativ cu valoarea diagnostică a metodei în depistarea precoce proceselor patologice.

Informația stocată privind rezultatele examenului radiologic digital nu necesită spații, poate fi păstrată termen nelimitat și poate fi comparată cu radiografiile precedente.

Un rol important al medicilor de familie în colaborare cu alți specialiști în controlul tuberculozei a avut activitatea de depistare maximă în scopul trierii populaţiei din sector pentru selecționarea persoanelor suspecte la tuberculoză.

Una din particularitățile activității serviciilor de control a tuberculozei a fost perfectarea contingentelor de populație cu risc și vigilență crescută de îmbolnăvire cu tuberculoză. O problemă prioritară pentru serviciile de control a tuberculozei este utilizarea acțiunilor de depistare cu maximă eficientă şi obținerea unui beneficiu de sănătate, alegerea metodelor celor mai eficiente şi adecvate. Depistările selecționate au fost orientate spre o populație aparent sănătoasă cu risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză.

Evidențierea grupelor crescut de îmbolnăvire de tuberculoză în condițiile actuale a fost determinată primordial de factorii medico-biologici, medico-sociali şi social-economici. Astfel, cunoașterea factorilor de risc crescut de îmbolnăvire cu tuberculoză şi a grupelor de populație expuse riscului ne-a permis să realizăm două obiective importante: acțiuni mai eficace asupra controlului tuberculozei şi concentrarea tuturor resurselor medico-sanitare asupra acestui contingent de populație.

Serviciile medicale de control a tuberculozei, în primul rând asistenta medicală primară, în condițiile actuale sunt obligate să țină cont de posibilii factori de risc crescut de îmbolnăvire şi grupele de populație supuse riscurilor, care ar putea favoriza evoluția tuberculozei.

În acest scop, strategia „The End TB" a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) propune până în anul 2035 aplicarea pe scară largă a screening-ului sistematic al persoanelor cu risc sporit pentru TB (5-8).

Evaluarea situației globale, efectuată de experții OMS, denotă faptul că nu este necesară efectuarea în masă a screening ului nediferențiat, deoarece este unul costisitor, are un beneficiu relativ scăzut și poate condiționa multiple rezultate fals pozitive (9-13).

Unul dintre principiile – cheie ale screening-ului pentru TB vizează orientarea acestuia în mod corespunzător către grupurile cu risc sporit și adaptarea conform fiecărei situații specifice, în funcție de contextul epidemiologic, social și de capacitățile sistemului de sănătate.

Rezultatele screening – ului a demonstrat, că există încă rezerve în procesul detectării cazurilor de TB, în mod special, în unele grupuri vulnerabile care deopotrivă cu întârzierile permanente înregistrate în diagnosticarea cu transmiterea concomitentă a infecției tuberculozei în comunitate, accentuează necesitatea unei abordări pro-active în depistarea precoce a tuberculozei. Iată de ce instituțiile medico-sanitare vor ține cont de eficiența screening – ului sistematic al TB active în anumite grupuri de risc (5-12).

Concluzii

1. Obiectivul principal al screening-ului a fost asigurarea depistării radiologice digitale „ţintite" precoce din grupele cu risc şi vigilenţă sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză pulmonară în anumite teritorii şi colectivităţi cu potenţial epidemiologic al tuberculozei crescut.

2. Unul dintre principiile-cheie ale screeningului pentru TB a fost orientarea acestuia în mod corespunzător către grupurile cu risc sporit și adaptarea conform fiecărei situații specifice, în funcție de contextul epidemiologic, social.

3. Componența grupurilor de risc în teritoriile administrative examinate nu sunt constante şi au fost supuse schimbărilor permanente, fapt ce necesita modificarea şi perfecționarea activităților de depistare a tuberculozei în dependență de situația epidemiologică şi social-economică din teren.

4. Integrarea acțiunilor antituberculoase în activitatea întregii rețele medico-sanitare determină prioritățile de prevenire şi combatere a tuberculozei în anumite teritorii cu potenţial epidemiologic crescut. Medicul de familie este primul, care are contact direct cu un suspect de tuberculoză, ir rolul primordial constă în identificarea persoanelor din grupele cu risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză pulmonară.

Bibliografie

1. Nalivaico N., *„Criteriile medico – sociale de formare a grupurilor de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză*". Al IV-lea Congres Naţional de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (cu participare intern.) „Actualităţi în etioogia, patogenia, profilaxia, diagnosticul şi tratamentul tuberculozei şi afecţiunilor pulmonare nespecifice", 1-2 oct. 2009, p. 12

2. Nalivaico N., *„Depistarea tuberculozei în cadrul reformelor asistenţei medicale primare"* Al IV-lea Congres Naţional de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (cu participare intern.) „Actualităţi în etiologia,patogenia,profilaxia, diagnosticul şi tratamentul tuberculozei şi afecţiunilor pulmonare nespecifice",1-2 oct. 2009: p. 40.

3. Ghid „*Controlul tuberculozei la nivelul asistenţei medicale primare*". Chişinău, 2015, p. 9-12.

4. Protocol clinic naţional „*Tuberculoza la adult*", Chișinău, 2015.

5. Corbett EL., MacPherson P. *Tuberculosis screening in high human immuno-deficiency virus prevalence settings: turning promise into reality.* The international journal of tuberculosis and lung disease 2013; 17(9): 1125-38.

6. Golub JE, Dowdy DW. *Screening for active tuberculosis: methodological challenges in implementation and evaluation.*The international journal of tuberculosis and lung disease 2013; 17(7): 856-65.

7. Uplekar M, Creswell J, Ottmani SE, Weil D, Sahu S, Lönnroth K. *Programmatic approaches to screening for active tuberculosis.* The international journal of tuberculosis and lung disease 2013; 17(10): 1248-56.

8.World Health Organization. *Systematic screening for active tuberculosis.* Geneva: WHO; 2013.

9.World Health Organization. *Improving early detection of active TB through systematic screening.* Geneva: WHO; 2013. http://www.who.int/tb/ publications/ tb-screening_factsheet.pdf.ua.1

10. Zenner D, Southern J, van Hest R, et al. *Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries.* The international journal of tuberculosis and lung disease 2013; 17(5): 573-82.

11. World Health Organization. *Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*: Post-2015 global tuberculosis strategy framework. Geneva: WHO, 2014.

12. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, et al. *WHO's new End TB Strategy*. Lancet 2015. http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf

13. World Health Organization. *Chest radiography in TB detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches.* Geneva: WHO; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252424/1/9789241511506-eng.pdf .

УДК: 575+576.851.2+578.834.1COVID-19
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.06

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ПРИ ПАНДЕМИИ COVID-19

Агигат КАДЫРОВА, др. мед. наук., профессор, **Гюнай ИСАЗАДЕ**, врач-лаборант,
Мехрибан СЕЙФЕДДИНОВА, Рафик АБУЗАРОВ, канд. мед. наук

НИИ Легочных Заболеваний, г. Баку, Азербайджан

e-mail: dr.kadyrovah@mail.ru

Резюме

В настоящее время вопросы ко-инфекции COVID-19 и туберкулеза актуальны для стран с высоким бременем туберкулеза. В статье представлены результаты изучения чувствительности к рифампицину в условиях пандемии COVID-19 как у больных туберкулезом, так и у пациентов с ко-инфекцией COVID-19 и туберкулеза. как у больных туберкулезом, так и у больных с ко-инфекцией Covid-19 и туберкулезом чувствительность к рифампицину наблюдалась чаще, чем резистентность. Однако при ко-инфекции Covid-19 и туберкулез резистентность в процентном соотношении оказалась гораздо ниже, чем у пациентов с туберкулезом.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, ко-инфекция.

Summary. Molecular genetic analysis of mycobacterium tuberculosis in the pandemic COVID-19

COVID-19 co-infection and tuberculosis are currently relevant in countries with a high tuberculosis burden. The article presents the results of a study of sensitivity to rifampicin in the context of the COVID-19 pandemic in both tuberculosis patients and patients with co-infection with COVID-19 and tuberculosis. Both in patients with tuberculosis and in patients with co-infection with Covid-19 and tuberculosis, sensitivity to rifampicin was observed more often than resistance. However, in co-infection with Covid-19 and tuberculosis, the percentage of resistance was much lower than in patients with tuberculosis.

Key-words: COVID-19, tuberculosis, co-infection.

Rezumat. Analiza molecular-genetică a mycobacteriu tuberculosis în pandemia COVID -19

Co-infecția COVID-19 și tuberculoza sunt în prezent relevante în țările cu o rată înaltă a tuberculozei. Articolul prezintă rezultatele unui studiu al sensibilității la rifampicină în contextul pandemiei COVID-19 atât la pacienții cu tuberculoză, cât și la pacienții cu co-infecția COVID-19 și tuberculoză. Atât la pacienții cu tuberculoză, cât și la pacienții cu co-infecția COVID-19 și tuberculoză, sensibilitatea la rifampicină a fost observată mai des decât rezistența. Cu toate acestea, în co-infecția COVID-19 și tuberculoză, procentul de rezistență a fost mult mai mic decât la pacienții cu tuberculoză.

Cuvinte-cheie: COVID-19, tuberculoză, co-infecție.

Введение. Туберкулез (ТБ) и COVID-19 – это инфекционные заболевания, поражающие в первую очередь легкие. Коронавирус 2019 (COVID-19) – это тяжелая острая респираторная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые он был обнаружен в китайском городе Ухань и вызвал продолжающуюся пандемию. К 17 февраля 2021 года во всем мире от этой инфекции умерло 2413912 человек, а 109217366 человек сообщили о COVID-19 Всемирной Организации Здравоохранения [1].

Туберкулез вызывается бактерией *Mycobacterium tuberculosis*. В 2019 году заразились 10 миллионов человек и 1400 тысяч умерли. Туберкулез – одна из 10 основных причин смерти в мире и первая причина смерти от отдельной инфекции [2].

Хотя точные механизмы ко-инфекции COVID-19 и туберкулеза не известны, исследования показали несколько возможных путей этого. Например, интерферон типа I (IFN) обладает противовирусными свойствами, но есть также побочные эффекты несоответствующей или несвоевременной реакции IFN, которые могут привести к восприимчивости к туберкулезной инфекции при вирусных инфекциях. Нерегулируемый метаболизм глюкозы обостряет неконтролируемые воспалительные реакции у пациентов, что является высоким риском пневмонии COVID-19 и быстрого прогрессирования заболевания. Кроме того, развитие туберкулеза у больных сахарным диабетом может увеличиваться в 2-4 раза [3, 4, 5, 6].

В исследовании, проведенном в Ухани, значительное снижение количества Т-лимфоцитов произошло у 76% из 522 пациентов с COVID-19. Количество CD4 и CD8 резко снизилось, а выжившие Т-клетки показали «функциональное

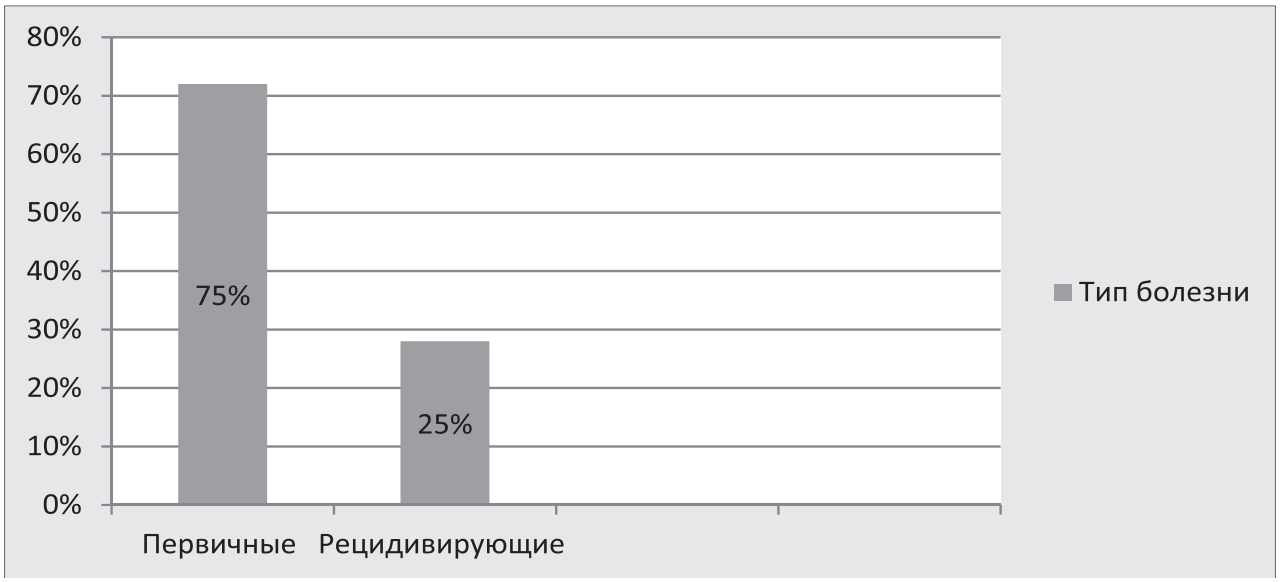


Диаграмма 1. Процент первичных и повторных пациентов

истощение». Это истощение и дисфункция Т-клеток может привести к развитию активного туберкулеза у пациентов с латентным туберкулезом. В городах с загрязненным воздухом наблюдается рост заболеваемости туберкулезом и COVID-19. Плотность населения также является высоким риском обоих инфекций, передающихся воздушно-капельным путем [7, 8, 9]. Изучение клинико-лабораторных данных при ко-инфекции COVID-19 и туберкулеза является особо актуальным в странах с высоким бременем туберкулеза.

Цель работы. Провести молекулярно-генетический анализ чувствительности микобактерий туберкулеза к рифампицину в условиях пандемии Covid-19, сравнить результаты с аналогичными данными пациентов с ко-инфекцией COVID-19 и туберкулеза.

Материалы и методы. В исследовании использовались мокрота, лаваж, плевральная жидкость и др. патологические материалы, поступившие в Национальную Референс лабораторию при НИИ Легочных заболеваний в период времени с апреля 2020 года по январь.2021 года.

Обследованы 125 пациента: 85 (68%) мужчин и 40 (32%) женщин.

По типу заболевания туберкулезом: 94 (75%) пациента были первичными, 31 (25%) – рецидивирующими (*диаграмма 1*).



Диаграмма 2. Процент чувствительности к рифампицину только у пациентов с туберкулезом



Диаграмма 3. Процент чувствительности к рифампицину у пациентов с ко-инфекцией Covid-19 и туберкулезом

Из 125 пациентов у 68 (54%) диагностирован туберкулез, а у 57 (46%) отмечалась ко-инфекция Covid-19 и туберкулеза.

Образцы патологического материала инокулированы на твердую питательную среду – Levenstein Jensen (LI) и в жидкую питательную среду – автоматический аппарат Middlebrook 7H9 Bactec960 MGIT. Чувствительность к рифампицину в исследовании определяли молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF.

Результат. У пациентов с туберкулезом результат GeneXpert MTB/RIF был следующим: отрицательные результаты обнаружены у 25 (37%) пациентов, резистентные – у 16 (24%) пациентов, чувствительные – у 27 (39%) пациентов (*диаграмма 2*).

У пациентов с ко-инфекцией Covid-19 и туберкулезом результат GeneXpert MTB/RIF был следующим: отрицательные результаты были обнаружены у 24 (42%) пациентов, резистентные – у 8 (14%) пациентов, чувствительные – у 25 (44%) пациентов (*диаграмма 3*).

Резюме. Таким образом, как у больных туберкулезом, так и у больных с ко-инфекцией Covid-19 и туберкулезом чувствительность к рифампицину наблюдалась чаще, чем резистентность. Однако при ко-инфекции Covid-19 и туберкулез резистентность в процентном соотношении оказалась гораздо ниже, чем у пациентов с туберкулезом.

Литература

1. Global Tuberculosis Report 2020 www.who.int.

2. Zohaib Yousaf, Adeel A. Khan, etc. *Cavitary pulmonary tuberculosis with COVID-19 coinfection.* IDCases. 2020; 22: e00973. Published online 2020 Sep 28. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00973.

3. Redford P.S. *Influenza a virus impairs control of Mycobacterium tuberculosis coinfection through a type I interferon receptor–Dependent pathway.* J Infect Dis [Internet] 2014;209(2):270–274.

4. Type I interferons in the pathogenesis of tuberculosis: molecular drivers and immunological consequences. [Internet]https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711827/ [cited Sep 7]. Available from: [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].2020.

5. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C. *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19.* Diabetes Metab Res Rev. 2020;(March 31):e3319. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

6. Al-Rifai R.H., Pearson F., Critchley J.A., Abu-Raddad L.J. *Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One.* 2017;12(11) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].

7. Zarir F., Udwadia, Dr., Consultant Pulmonologist. *etc. COVID-19 -Tuberculosis interactions: When dark forces collide.* Indian J Tuberc. 2020 Dec; 67(4): S155–S162. Published online 2020 Jul 15. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.07.003.

8. Diao B., Wang C., Tan Y. *Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Front Immunol. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.

9. Yaron Ogen. *Assessing nitrogen dioxide (NO_2) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality.* Science of The Total Environment. 15 July 2020, Volume 726.

УДК: 616.2:578.834.1COVID19
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.07

ВТОРИЧНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ МИКРОФЛОРА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Агигат КАДЫРОВА, др. мед. наук., профессор, **Гюльзар АЛИЕВА**, канд. мед. наук.,
Шахла АСКЕРОВА, канд. биол. наук., **Рейханг ГАДЖИЕВА**, **Гюнай АЛИЕВА**

НИИ Легочных Заболеваний, г. Баку, Азербайджан

e-mail: dr.kadyrovah@mail.ru

Резюме

Частота вторичных легочных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 недостаточно изучена. Проанализированы результаты бактериологического исследования на неспецифическую флору мокроты либо смыва из дыхательных путей 820 из 3040 пациентов с COVID-19, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку. Вторичная респираторная микрофлора выявлена у 771 (94%) больных. В 347 (42,3%) случаях были обнаружены грибы рода Candida, причем у 211(25,7%) пациентов это наблюдалось одновременно с бактериальной микрофлорой. Среди бактериальных инфекций чаще встречаемыми патогенами явились *Staphylococcus aureus* (n109), Klebsiella Pneumoniae (n41), Escherichia Coli (n38), Enterobacter (n33), *Streptococcus pneumoniae* (n32).

Ключевые слова: COVID-19, вторичная бактериальная инфекция, Candida.

Summary. Secondary respiratory microflora in patients with COVID-19

The incidence of secondary lung infections in hospitalized patients with COVID-19 is not well understood. The results of bacteriological research for nonspecific flora of sputum or flushing from the respiratory tract were analyzed for 820 out of 3040 patients with COVID-19 hospitalized at the Research Institute of Lung Diseases in Baku. Secondary respiratory microflora was detected in 771 (94%) patients. in 347 (42.3%) cases, fungi of the genus Candida were found, and in 211 (25.7%) patients this was observed simultaneously with the bacterial microflora. Among bacterial infections, the most common pathogens were Staphylococcus aureus (n109), Klebsiella Pneumoniae (n41), Escherichia Coli (n38), Enterobacter (n33), Streptococcus pneumoniae (n32).

Key-words: COVID-19, secondary bacterial infection, Candida.

Rezumat. Microflora respiratorie secundară la pacienții cu COVID-19

Incidența infecțiilor pulmonare secundare la pacienții spitalizați cu COVID-19 nu este bine înțeleasă. Rezultatele cercetărilor bacteriologice a florei nespecifice a sputei sau specimen din căile respiratorii au fost analizate la 820 din 3040 de pacienți cu COVID-19 internați la Institutul de Cercetare a bolilor pulmonare din Baku. Microflora respiratorie secundară a fost detectată la 771 (94%) pacienți. În 347 (42,3%) cazuri, s-a depistat fungi din genul Candida, iar la 211 (25,7%) pacienți acest lucru a fost observat simultan cu microflora bacteriană. Dintre infecțiile bacteriene, cei mai frecvenți agenți patogeni au fost Staphylococcus aureus (n109), Klebsiella Pneumoniae (n41), Escherichia Coli (n38), Enterobacter (n33), Streptococcus pneumoniae (n32).

Cuvinte-cheie: COVID-19, infecție bacteriană secundară, Candida.

Введение. Частота вторичных легочных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 недостаточно изучена. Вирусные пневмонии, в том числе и коронавирус ассоциированные, часто сопровождаются бактериальной инфекцией, причем это расценивается как ко-инфекция, так и, как осложнение основного заболевания. Наличие грибковой флоры также является немаловажным фактором, влияющим негативно на клиническое течение болезни и осложняющим лечение пациентов [1, 2, 3, 4, 5, 9].

Британские специалисты рекомендуют применять антибактериальные препараты при лечении внебольничных пневмоний у пациентов с COVID-19 уже при наличии симптомов вероятной бактериальной инфекции, особенно если существует высокий риск осложнений [2, 6, 7]. Выявление вторичной бактериальной флоры и определение чувствительности к антибактериальным препаратам при COVID-19 является основанием для назначения антибиотиков и дает возможность правильного их выбора и комбинации.

По результатам ирландского исследования респираторные патогены были обнаружены всего лишь у 6% пациентов, хотя антибиотики назначались 72% больных [9]. Согласно данным американских ученых доля случаев бактериальной и фунгальной инфекции среди госпитализированных

пациентов составила в среднем 16% и 6,3% соответственно. Наиболее часто выявляемыми бактериальными микроорганизмами были *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella species, Staphylococcus aureus, Escherichia coli* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Наиболее распространенным микроорганизмом, вызывающим вторичные грибковые инфекции легких, оказался *Aspergillus fumigatus* [1]. В российском исследовании в 35,9% случаев причиной вторичной пневмонии при COVID-19 явились бактерии, среди которых *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae составили преимущество* [8]. Исследуя частоту респираторных ко-инфекций у коронавирусных пациентов в отделениях интенсивной терапии (ICU – Intensive Care Unit), китайские специалисты идентифицировали в культуре 58,3% положительных образцов на бактериальные патогены, причем наиболее распространенными были бактерии *Burkholderia cepacia*. При раннем поступлении в ICU не менее частыми были *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa*, а у пациентов *при позднем поступлении и длительном нахождении в* ICU выявлялись преимущественно *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus,* на этом же этапе повышалась частота выявления грибковой микрофлоры [10]

Таким образом, изучению вторичной респираторной флоры у пациентов с COVID-19 во многих странах уделяется особое внимание, так как своевременное устранение сопутствующих патогенов улучшает исход заболевания.

Цель исследования. Изучение вторичной респираторной микрофлоры у пациентов с COVID-19, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку.

Материалы и методы. За период времени март-декабрь 2020-го года в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку прошли стационарное лечение 3040 пациентов с COVID-19, у 820 (26,9%) из которых возникла необходимость проверки вторичной респираторной флоры. Возраст этих пациентов варьировал от 21 до 85 лет. Женщины составили 53,8% (441 человек), мужчины – 46,2%

Таблица 1

Результаты микробиологического посева образцов из дыхательных путей у пациентов с COVID-19

Семейства бактерий/ Род грибов	Вид бактерий/грибов	Количество образцов	% от общего числа патогенов
Enterobacteriacea (n149)	Escherichia Coli	38	4,9
	Klebsiella Pneumoniae	41	5,3
	Klebsiella Oxytoca	5	0,6
	Enterobacter	33	4,3
	Proteus Vulgaris	4	0,5
	Proteus Mirabilis	1	0,1
	Не идентифицированы	27	3,5
Staphylococcaceae (n118)	S. Aureus	109	14,1
	S. Epidermiditis	9	1,2
Streptococcaceae (n81)	S. pneumoniae	32	4,2
	α-hemolytic S.	29	3,8
	β-hemolytic S.	22	2,8
Неферментирующие грамотрицательные бактерии (n34)	Pseudomonas aeruginosa	13	1,7
	Moraxella Catarrhalis	7	0,9
	Acinetobacter Baumanni	14	1,8
Pasteurellaceae (n13)	Haemophilus Influenzae	13	1,7
Neisseriaceae (n9)	Не идентифицированы	9	1,2
Грамотрицательные палочки (n20)	Не идентифицированы	20	2,6
Candida (n347)	C. Albicans	91	11,8
	Другие виды кандид	256	33,2
Aspergillus (n5)	A. Fumigatus	3	0,4
	A. Niger	2	0,2

(379 человек). Продолжительность заболевания до поступления в стационар была от 4 до 11 дней. У всех пациентов наблюдались клинические признаки пневмонии, рентгенологически отмечалось двустороннее поражение легких. Патологический материал для микробиологического исследования взят в течение первых суток пребывания в стационаре. Проанализированы результаты бактериологического исследования на неспецифическую флору мокроты либо смыва из дыхательных путей больных. В качестве питательных сред для посева использовались кровяной, желточно-солевой, шоколадный, мясо-пептонный агары, среды Эндо и Мюллер-Хинтона, а также мясо-пептонный бульон. На средах применялся метод секторных посевов. Идентификация изолированных колоний проводили с помощью дифференциально-диагностических сред, а также агара Криглера. Для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный метод.

Результаты и обсуждение. При культивации 820 образцов патологического материала из дыхательных путей вторичная респираторная микрофлора была выявлена в 771(94%) случае, в 49 (6%) случаях при микробиологическом посеве роста микроорганизмов не наблюдалось. Разнообразие патогенов, определенных в ходе исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, среди бактериальной флоры чаще всего встречались представители семейства Enterobacteriacea – 149, что составило 19,3% от общего числа выявленных патогенов. Больше всего из их представителей определялись *Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae, Enterobacter.* Чуть в меньшем количестве наблюдались стафилококки и стрептококки, хотя больше всего у больных имело место инфицирование Золотистым стафилококком – в 109 случаях. Из стрептококков были выявлены пневмококки, α- и β-гемолитические стрептококки с незначительным большинством первых. Отметим, что синегнойная палочка и ацинетобактер встречались только лишь у пациентов отделения Реанимации и интенсивной терапии, то есть у самых клинически тяжелых больных.

В ходе исследования выявили достаточно высокий процент кандидоза. Грибы рода Candida в патологических титрах были обнаружены в 347 (42,3%) случаях, из которых в 91 случае возбудителем явился вид Candida Albicans. Следует обратить внимание на то, что у 211 (25,7%) пациентов одновременно встречались и кандиды, и бактерии. Так, в 95 из 149 случаев представители семейства Enterobacteriacea, в 53 из 109 случаев Staphylococcus aureus, в 39 из 81 случаев стрептококки, в 11 из 20 случаев грамотрицательные палочки, в 8 из 13 случаев Pseudomonas aeruginosa, в 5 из 13 случаев Haemophilus influenzae наблюдались одновременно с грибами рода Candida.

Грибы рода Aspergillus были высеяны всего лишь в 5 случаях: в 3-х Aspergillus fumigatus и в 2-х Aspergillus niger.

Неотъемлемой частью бактериологического исследования является, конечно же, антибиотикограмма, выявляющая чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. К сожалению, часто отмечалась резистентность к антибиотикам пенициллинового ряда, к макролидам и большинству цефалоспоринов. Вероятно, широкое эмпирическое применение антибиотиков в последние годы, а также непосредственно на догоспитальном этапе в период пандемии COVID-19 привело к подобной антибиотикорезистентности. Хорошая чувствительность патогенов сохранилась к фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), аминогликозидам (амикацин), гликопептидам (ванкомицин), карбапенемам (меропенем, имепенем). Из противогрибковых препаратов высокая чувствительность наблюдалась к кетоконазолу, средняя к итраконазолу и флюконазолу. Резистентность отмечалась к нистатину, а также в единичных случаях к флюконазолу, и даже, к итраконазолу.

Таким образом, необходимость определения вторичной респираторной флоры у пациентов с COVID-19 возникла всего лишь в 26,9% случаев. Микробиологическое исследование патологического материала из дыхательных путей этих пациентов у 94% из них выявило сопутствующие бактериальные и грибковые инфекции, усугубляющие клиническое течение основного заболевания. Ранее выявление и лечение вторичных респираторных инфекций повышает эффективность терапии и способствует благоприятному исходу COVID-19.

Литература

1. Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan R., Chopra A. *State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia.* Infection. 2021 Mar 11; . Epub 2021 Mar 11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709380/

2. Hughes S., Troise O., Donaldson H. et al. *Bac-*

terial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. Clin Microbiol Infect. 2020, 26(10): 1395–1399.

3. Lansbury L., Lim B., Baskaran V. et al. *Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* J Infect. 2020, 81(2): 266-275.

4. Ma L., Wang W., Le Grange J.M. et al. *Coinfection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens.* Infect Drug Resist. 2020, 13: 3045-3053.

5. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M. et al. *The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1) pdm09.* BMC Infect Dis. 2018, 18(1): 637.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/chapter/4-Managing-suspected-or-confirmed-pneumonia

7. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. *Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing.* [published online ahead of print, 2020 May 2]. Clin Infect Dis., ciaa530.

8. Sharov K.S. *SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections.* J Glob Health. 2020, 10(2): 020504.

9. Townsend L., Hughes G., Kerr C. et al. *Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection.* JAC Antimicrob Resist. 2020, 2(3): dlaa071.

10. Yang S., Hua M., Liu X., et al. *Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit.* Microbes Infect. 2021 Mar 5 : 104806.

CZU: 616.24-002.5-036.87:576.852.211+576.8.097.22
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.08

NIVELUL DE REZISTENȚĂ FENOTIPICĂ ȘI PATERNUL DE MUTAȚII GENICE A *M. TUBERCULOSIS*

Nelly CIOBANU, Alexandru CODREANU, Nadejda ȚURCAN, Ecaterina NOROC, Valeriu CRUDU, dr. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R.Moldova

e-mail: nellyka.ciobanu@gmail.com

Rezumat

Ajustarea concentrațiilor minime inhibitorii pentru preparatele antituberculoase utilizate în metodele de cultură clasice și obținerea unor date mai exacte despre nivelul de rezistență la medicamente, face posibilă evaluarea cazurilor cu rezultate diferite la metodele fenotipice și genice de testare a rezistenței antituberculoase. Evaluarea diferitor tipuri de rezistență genică, cu descrierea mutațiilor care conferă rezistență joasă sau înaltă, este în coerență nivelul de rezistență fenotipică, și de asemenea face posibilă ajustarea schemelor de tratament, care la rândul lor influențează pozitiv la durata și rezultatele tratamentului. Ori de câte ori testarea rezistenței *M. tuberculosis* prin metode moleculare permite, rezultatele trebuie să fie raportate cu mutațiile specifice detectate și cu descrierea implicațiilor clinice ale prezentei mutației.

Cuvinte-cheie: *Mycobacterium tuberculosis*, testarea sensibilității către medicamente, metode molecular genetice

Summary. Levels of phenotypic resistance and the pattern of gene mutations of *M. tuberculosis*

The adjustment of the minimum inhibitory concentrations for anti-tuberculosis drugs used in classical cultivation methods and the obtaining of more accurate data on the level of drug resistance, makes it possible to evaluate cases with different results to phenotypic and genotypic methods of anti-tuberculosis resistance testing. The evaluation of different types of genotypic resistance, with the description of mutations that confer low or high resistance, is consistent with the level of phenotypic resistance, and also makes it possible to adjust treatment regimens, which ultimately will positively influence the duration and results of treatment. Whenever testing of *M. tuberculosis* resistance by molecular methods allows, the results should be reported with the specific mutations detected and the description of the clinical implications of this mutation.

Key-words: *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility testing, molecular-genetic methods

Резюме. Уровень фенотипической устойчивости и тип генных мутаций у *M. tuberculosis*

Регулировка минимальных ингибирующих концентраций противотуберкулезных препаратов, используемых в классических методах культивирования, и получение более точных данных об уровне лекарственной устойчивости, позволяет оценивать случаи с разными результатами фенотипических и генотипических методов противотуберкулезной устойчивости.

Оценка различных типов генотипической устойчивости с описанием мутаций, придающих низкую или высокую устойчивость, согласуется с уровнем фенотипической устойчивости, а также позволяет корректировать схемы лечения, что в конечном итоге положительно влияет на продолжительность и результаты лечение. Если позволяет тестирование устойчивости *M. tuberculosis* молекулярными методами, результаты должны быть сообщены с указанием конкретных обнаруженных мутаций и описанием клинических последствий этой мутации.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosi*s, определение лекарственной устойчивости

Introducere. Creşterea numărului cazurilor de tuberculoză multirezistentă (MDR-TB) şi eşecurile terapeutice în tratamentul acestor forme de TB, impune necesitatea optimizării testelor de sensibilitate a *M. tuberculosis* cu scopul corijării tratamentului şi reducerii deceselor pacienţilor cu aceste forme de tuberculoză. Tratamentul pacienţilor cu tuberculoză rezistentă la medicamente ar trebui să se bazeze pe măsuri fiabile şi cantitative ale testelor de sensibilitate, care au un rol primordial pentru prevenirea amplificării în continuare a rezistenţei şi pentru exploatarea optimă a preparatelor disponibile (1, 2, 3).

La etapa actuală, depistarea cazurilor de TB rezistentă şi în special a celor cu rezistenţă extinsă, tot mai frecvent sunt grevate de mai multe dificultăţi, influenţate de variabilitatea agentului patogen. Diagnosticarea cu întârziere sau incorectă a cazurilor de TB rezistentă, deşi sunt aplicate metode sofisticate de testare a rezistenţei, poate influenţa negativ rezultatele tratamentului pacienţilor, care în consecinţă va duce la transmiterea infecţiei tuberculoase rezistente în societate. În ultimii ani metodele rapide de diagnostic a rezistenţei la medicamentele antituberculoase au fost studiate şi dezvoltate foarte aprofundat. Au fost elaborate şi implementate metode rapide noi, moleculare pentru testarea rezistenţei către preparatele de linia 1 şi unele de linia 2 [4, 5, 6, 7, 8].

Testarea sensibilităţii la medicamente (TSM) este obiectul modernizării continue în microbiologia tuberculozei. Cel mai des utilizată pentru testarea sensibilităţii *M.tuberculosis*, atât în laboratoarele din republică, cât şi peste hotare, este metoda indirectă, şi anume metoda concentraţiilor absolute. Neajunsul principal al metodei descrise constă în aceea, că este laborioasă şi de lungă durată. Rezultatele testării rezistenţei către medicamente pot fi influenţate de mai mulţi factori, care depind de natura şi proprietăţile agentului patogen, de metoda aplicată pentru acest scop, de tipul de rezistenţă (fenotipică sau genotipică), de tipul pacientului, sistarea tratamentului pe parcursul colectării materialului patologic pentru testare prin metodele culturale [9, 10].

Testele moleculare disponibile comercial au fost recent implementate pentru a detecta mutaţiile asociate cu rezistenţa, în special la izoniazidă şi rifampicină. În plus, laboratoarele de referinţă folosesc secvenţierea extinsă a ţintelor moleculare pentru a urmări mutaţiile asociate cu rezistenţa. Metoda lichidă pentru testarea sensibilităţii *M.tuberculosis* către medicamente, utilizează un mediu lichid standardizat (Middlebrook 7H9) şi este un sistem bine stabilit, semi-automatizat, care oferă rezultate reproductibile pentru medicamentele antituberculoase de primă linie pe baza testării concentraţiei critice, utilizând echipamentul MGIT 960 (BD, Sparks,MD,SUA). Acest sistem permite de asemenea şi TSM pentru medicamentele antituberculoase de lina a 2. Programa computerizată TBeXiST pentru interpretarea TSM pe baza echipamentului BACTEC MGIT 960 a fost dezvoltată pentru a permite monitorizarea continuă a creşterii şi o analiză mai detaliată a rezultatelor obţinute. În acest studiu am folosit echipamentul BACTEC MGIT 960 echipat cu software-ul TBeXiST pentru a stabili TSM cantitativ pentru *M. tuberculosis*. Procedura a fost concepută pentru a combina obiectivele de testare a metodei proporţiilor şi a metodei concentraţiilor critice cu monitorizarea continuă a creşterii bacteriene. Am validat specificitatea rezistenţei detectate prin evaluarea concordanţei cu profilurile genetice ale rezistenţei. TSM cantitativ oferă rezultate cu privire la nivelul de rezistenţă (cantitativ), care va ajuta la optimizarea regimurilor de tratament pentru pacienţii M/XDR-TB.

Scopul studiului. Estimarea coerenţei dintre diferite niveluri de rezistenţă fenotipică şi paternul de mutaţii genice la pacienţii cu tuberculoză.

Necesitatea determinării rezistenţei *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase este indiscutabilă. Discrepanţele existente între rezultatele obţinute la testarea rezistenţei *M.tuberculosis* prin metode fenotipice şi testele genotipice, indică la necesitatea de a avea informaţii în plus, pentru a decide tulpină „sensibilă” sau tulpină „rezistentă”.

Tabelul 1

Gene și mutații care conferă rezistență către medicamente

Isoniazid	Rifampicin	FQ	AMG
katG	***rpoB***	***gyrA***	***rrs***
Rezistență înaltă	**Rezistență înaltă**	**Rezistență înaltă**	1401 A-G
MUT1 S315T1	MUT 3 S531L (S450L)	gyrA MUT3C (i.e. gyrA D94G)	1462 A-T
MUT2 S315T2	MUT 2A H526Y (H445Y)	gyrA MUT3D (i.e. gyrA D94H)	1484 G-T
	MUT 2B H526D (H445D)	gyrA MUT3B (i.e. gyrA D94N/Y)	1486 A-T
Rezistență joasă	**Rezistență joasă**	**Rezistență joasă**	***eis promoter***
***inhA* promoter**	MUT 1 D516V (D435V	gyrA MUT1 (i.e. gyrA A90V)	-10 G-A
MUT1 c-15t		gyrA MUT2 (i.e. gyrA S91P)	-12 C-T
MUT2 a-16g		gyrA MUT3A (i.e. gyrA D94A)	-14 C-T
MUT3 t-8c		gyrB MUT1 (i.e. gyrB N538D)	-43 A-T
MUT4 t-8a		gyrB MUT2 (i.e. gyrB E540D)	

Rezultatele utilizării diferitor scheme, inclusiv și Izoniazidă în doze mari, pentru tratamentul pacienților cu MDRTB sunt descrise în literatura de specialitate din ultimii ani. Tot odată nu sunt descrise unele criterii clare în ce situații și care pacienți pot fi incluși în tratamentul cu doze mari de INH (Izoniazidă). De asemenea este binevenită și evaluarea posibilităților de utilizare a altor doze la alte preparate de linia 1 (RIF-Rifampicină) și pentru tratamentului MDR&XDRTB (Moxifloxacina). Evaluarea rezultatelor tratamentului pacienților TB cu diferite grade de rezistență și scheme de tratament (INH doze mari) va oferi astfel de informații pentru clinicieni, astfel posibil va influența și la rezultatele tratamentului unor astfel de pacienți.

Metode de cercetare. Testarea rezistenței *M.tuberculosis* a fost efectuată pe medii solide (LJ) și pe medii lichide (Middlebrook 7H9) în sistemul BACTEC MGIT 960 în combinație cu soft-ul EpiCenter echipat cu modulul TBeXiST. Acest sistem oferă informații suplimentare pentru estimarea rezultatelor discrepante și luarea de decizii corecte la pacienții cu TB MDR, în special în cazurile TBXDR. Pentru evaluarea corelației dintre CMI (Concentrația minimă inhibitorie) și spectrul de mutații au fost utilizate metode molecular genetice GenoType MTBDR*plus* ver.2.0 și MTBDR*sl* ver.2.0.

Rezultate obținute. Etapa 1. A fost studiată baza de date a rezultatelor investigațiilor molecular genetice din LNR pentru estimarea ponderii diferitor mutații responsabile de rezistența M.tb către preparatele antibacteriene. De asemenea au fost evaluate discrepanțele în rezultatele metodei convenționale (BACTEC MGIT 960) și metodelor molecular genetice (GeneXpert MTB/RIF, GeneXpert MTB/Ultra GenoType MTBDR*plus*, MTBDR*sl*).

Au fost analizate 4570 rezultate ale metodei molecular genetice MTBDRplus, realizate în Laboratorul Național de Referință pe parcursul ultimilor doi ani (2018–2019). Astfel, din totalul de probe testate în 37,9% cazuri (n=1734) au fost sensibile către Rifampicină, și în 62.1% cazuri (n=2836) tulpinile testate au prezentat rezistență către Rifampicină. Cea mai frecventă mutație care a fost responsabilă de rezistența a 2067 tulpini de *M.tuberculosis* a fost mutația *rpoB* cu codonul S531L TCG-TGG, și a constituit 72.9%. Această mutație este responsabilă de rezistența de nivel înalt. Doar în 3,7% cazuri (n=106) rezistența la Rifampicină a fost provocată de alte mutații și în 23,4% cazuri (n=663) nu au fost depistate mutații, dar au lipsit genele sălbatice ale ADN M.tb, și astfel au fost evaluate ca tulpini rezistente. La testarea Izoniazidei au fost sensibile 30.9% tulpini *M.tuberculosis* (n=1411) și 69,1% (n=3159) tulpini au prezentat rezistență.

Cea mai frecventă mutație responsabilă de rezistență la Izoniazidă a fost mutația *katG* cu codonul 315 AGC-ACC, cu prezența sau absența mutației inhA – 87,9% tulpini (n = 2777). Doar mutația *inhA* aparte a fost detectată în 2.6% cazuri (n=81 tulpini). Această mutație este responsabilă de rezistența de nivel jos a *M.tuberculosis*. Pentru 9,5% tulpini (n=301) nu au fost depistate mutații, dar au lipsit genele sălbatice ale ADN *M.tuberculosis*, și astfel au fost evaluate ca tulpini rezistente.

De asemenea au fost evaluate discrepanțele prezente în rezultatele metodei culturale (MGIT 960) și molecular genetice – GeneXpert, GenoType MTBDRplus, MTBDRsl.

Astfel, la evaluarea a 1327 de rezultate paralele obținute prin metoda culturală convențională BACTEC MGIT 960 și metoda molecular genetică GeneXpert MTB/RIF, GeneXpert MTB/Ultra sau înregis-

Tabelul 2

Discrepanțele prezente în rezultatele metodei culturale convenționale (MGIT 960) și molecular genetice (GeneXpert, GenoType MTBDRplus, MTBDRsl).

BACTEC MGIT 960	**Xpert Sens**	**Xpert Rez**	**Total**
Cultura RIF Sens	910	22	932
Cultura RIF Rez	2	393	395
Discrepanțe Sens, %	**2.4**		**1327**
Discrepanțe Rez; %	**0.5**		
MTBDRplus	**Xpert Sens**	**Xpert Rez**	**Total**
MTBDRplus **RIF Sens**	366	16	382
MTBDRplus **RIF Rez**	3	282	285
Discrepanțe Sens, %	**4.2**		**667**
Discrepanțe Rez; %	**1.1**		
BACTEC MGIT 960	**LPA Sens**	**LPA Rez**	**Total**
Cultura RIF Sens	929	12	941
Cultura RIF Rez	8	730	738
Discrepanțe Sens, %	**1.3**		**1679**
Discrepanțe Rez; %	**1.1**		
BACTEC MGIT 960	**LPA Sens**	**LPA Rez**	**Total**
Cultura INH Sens	763	7	770
Cultura INH Rez	14	854	868
Discrepanțe Sens, %	**0.9**		**1638**
Discrepanțe Rez; %	**1.6**		
BACTEC MGIT 960	**AG Sens**	**AG Rez**	**Total**
Cultura FQ Sens	770	25	795
Cultura FQ Rez	25	277	302
Discrepanțe Sens, %	**3.1**		**1097**
Discrepanțe Rez; %	**8.3**		

trat 2,4% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru Rifampicină (22 rezultate din 932 tulpini sensibile) și 0,5% la rezultatele rezistente pentru Rifampicină (2 rezultate din 395 tulpini rezistente). Dintre 667 rezultate paralele obținute prin metodele genetice GeneXpert MTB/RIF, și MTBDR*plus* au fost înregistrate 4,2% rezultate discrepante la tulpinile sensibile la MTBDR*plus*, dar rezistente la GeneXpert MTB/RIF (16 tulpini din 382 sensibile) și 1,1% la tulpinile rezistente la GenoType MTBDR*plus* , dar sensibile la GeneXpert MTB/RIF (3 tulpini din 285).

Rezultate importante au fost obținute la evaluarea metodelor culturale, care sunt recomandate de OMS ca "standardul de aur" în diagnosticul microbiologic al tuberculozei și metodele rapide, molecular genetice, care sunt pe larg implementate astăzi în practica laboratoarelor din domeniu, ca metode de rutină. La evaluarea a 1679 de rezultate paralele obținute prin metoda MGIT 960 și MTBDR*plus* sau înregistrat 1,3% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru RIF (12 din 941 tulpini sensibile) și 1,1% la rezultatele rezistente pentru Rifampicină (8 din 738 tulpini rezistente).

La evaluarea a 1638 de rezultate paralele obținute prin metoda culturală MGIT 960 și metoda MTBDRplus sau înregistrat 0.9% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru Izoniazidă (7 din 740 tulpini sensibile) și 1,6% la rezultatele rezistente pentru Izoniazidă (14 din 878 tulpini rezistente).

Cele mai elocvente rezultate au fost depistate la evaluarea rezultatelor paralele obținute prin metoda culturală convențională BACTEC MGIT 960 și metoda MTBDR*sl*. Au fost evaluate 1097 de rezultate paralele obținute prin metoda culturală convențională

BACTEC MGIT 960 și metoda molecular genetică GenoType MTBDRsl. Sau înregistrat 3.1% discrepanțe la rezultatele sensibile pentru Florochinolone (25 din 795 tulpini sensibile) și 8,3% la rezultatele rezistente pentru Florochinolone (25 din 302 tulpini rezistente).

Concluzii: a) Mutațiile *katG*315 care conferă rezistență de nivel înalt la Izoniazidă, sau depistat la 87,9% din tulpinile M.tuberculosis complex evaluate, și în 2,6% sa depistat mutația *inhA* (rezistență joasă). b) La 72,9% tulpini a fost a fost depistate mutațiile *rpoB* în codonul S531L și în 3,7% codonul H526D, responsabile de rezistența la Rifampicină nivel înalt. c) În 23,4% cazuri rezistența genică la Rifampicină a fost dedusă prin lipsa unei gene sălbatice.

Etapa 2. În studiu au fost înrolați 385 pacienți cu TB pulmonară. Toți acești pacienți au fost informați despre scopurile și sarcinile studiului, după care fiecare a semnat acordul informat. Au fost recoltate minimum 2 probe de spută, dintre care una matinală. Probele au fost examinate prin microscopia fluorescentă, GeneXpert MTB/RIF sau t MTB/RIF Ultra, apoi inoculate pe medii de cultură lichide (MGIT 960) și pe medii de cultură solide (LJ). Prin metode genotipice și fenotipice au fost studiate 237 tulpini *M.tuberculosis*. Pentru testarea rezistenței fenotipice a fost utilizată metoda TB eXiST cu soft-arul EpiCentru din sistemul MGIT 960. Au fost testate 9 preparate antituberculoase la diferite concentrații minime inhibitorii (CMI).

Corelația dintre rezultate testare rezistență genotipică și nivel rezistență fenotipică a *M.tuberculosis* către Izoniazidă. Astfel, prin metoda genotipică MTBDR*plus* rezistenta tulpinilor M.tb către Izoniazidă a fost determinată în 93,2% cazuri (n=221) și în 6,8% (n=16) cazuri nu au fost depistate mutații sau lipsa genelor sălbatice și tulpinile în cauză au fost evaluate ca sensibile. În 220 cazuri au fost depistate mutații care conferă rezistență și 1 caz nu au fost depistate mutații, dar a fost depistată lipsa unei gene sălbatice. Cel mai frecvent au fost depistate mutațiile katGS315 împreună cu mutația inhA – 119 cazuri și în 101 cazuri au fost depistată doar mutația katG S315. Mutația *inhA* aparte, fără *katG* nu a fost depistată nici într-un caz în acest studiu.

Prin metoda BACTEC MGIT 960 rezistența la Izoniazidă a fost confirmată în 94.1% cazuri (n=223) și în 5,9% cazuri (n=14) tulpinile testate au fost sensibile la concentrațiile minim inhibitorii. La testarea acestor tulpini la concentrații mai mari au fost depistate 4 tulpini (1,8%) sensibile la concentrația de 3,0 µg/ml și o tulpină la concentrația de 1,0 µg/ml.

Corelația dintre rezultate testare rezistență genotipică și nivel rezistență fenotipică a *M.tuberculosis* către Rifampicină. Prin metoda genotipică MTBDR*plus* rezistenta tulpinilor M.tb către RIF a fost determinată în 92,4% (n=219) și în 7,6% (n=18) cazuri nu au fost depistate mutații sau lipsa genelor sălbatice și tulpinile în cauză au fost evaluate ca sensibile.

Dintre 219 cazuri care au fost evaluate cu rezistență genotipică, cel mai frecvent au fost depistate mutațiile care conferă rezistență înaltă. Astfel, cel mai frecvent au fost depistate mutații rpoB codonul S531L (S450L)- 88,1% cazuri (n=195) și mutațiile MUT 2A H526Y (H445Y) MUT 2B H526D (H445D) – 1.4% cazuri (n=3). În 10,5% cazuri (n=23) au fost depistate mutații care conferă rezistență joasă -1,4% (n=3) sau a fost lipsa de o genă sălbatică – 9,1% cazuri (n=20).

Prin metoda MGIT 960 rezistența la RIF a fost confirmată în 92,4% cazuri (n=219) și în 7,6% (n=18) cazuri tulpinile testate au fost sensibile la concentrațiile minim inhibitorii. La testarea acestor tulpini la concentrații mai mari au fost depistate 3 tulpini sensibile la concentrația de 2,0 µg/ml și 9 tulpini la concentrația de 3.0 µg/ml.

Corelația dintre rezultate testare rezistență genotipică și nivel rezistență fenotipică a *M.tuberculosis* către Fluorochinolone (FQ). Prin metoda genotipică MTBDR*sl* rezistenta tulpinilor M.tb **către** FQ a fost determinată în 23.2% cazuri (n=55) și în 76,8% (n=182) cazuri nu au fost depistate mutații sau lipsa genelor sălbatice și tulpinile în cauză au fost evaluate ca sensibile. Dintre 55 cazuri care au fost evaluate cu rezistență genotipică, doar în 30.1% cazuri (n=17) au fost depistate mutațiile care conferă rezistență înaltă. Astfel mutația gyrA MUT3C (D94G) , a fost depistate doar în 29,1% cazuri (n=16) și mutația gyrA MUT3D (D94H) într-un singur caz 1,8%. În 50,9% cazuri (n=28) au fost depistate mutații care conferă rezistență joasă sau a fost lipsa de o genă sălbatică –18,2% cazuri (n=10). Printre mutațiile care conferă rezistență joasă în 23,6% cazuri (n=13) sa depistat mutația gyrA MUT1 (A90V), în 12,7% cazuri (n=7) sa depistat mutația gyrA MUT2 (S91P) și în 14,5% cazuri (n=8) sa depistat mutația MUT3A.

Prin metoda MGIT 960 rezistența la FQ a fost confirmată în 22,8% (n=54) și în 77,2% (n=183) cazuri tulpinile testate au fost sensibile la CMI. La testarea acestor tulpini la concentrații mai mari au fost depistate 37 tulpini sensibile la concentrația de 1,0 µg/ml și de 2,0 µg/ml.

Discuții. Testarea *M.tuberculosis* la concentrații mai mari pentru RIF și INH, dar în special pentru FQ, poate fi considerată ca o opțiune avantajoasă pentru o combinație terapeutică optimală în tratamentul pacienților cu TBMDR la care preparatele de

linia 2 prezintă rezistență. În studiul dat, tulpinile *M. tuberculosis* selectate au fost în majoritatea absolută a cazurilor doar cu mutații care conferă rezistență înaltă față de preparatele specifice. În cazul prezent pentru Izoniazidă și Rifampicină, și mai puțin pentru fluorochinolone.

Astfel, din 237 tulpini rezistente la Izoniazidă, nu a fost depistată nici într-un caz doar mutația *inhA* singură, care conferă rezistență joasă față de acest preparat. În schimb mutațiile care conferă rezistență înaltă au fost prezente 99,5% tulpini studiate. Pentru pacienții cu o mutație *rpoB*, codonul D516V (D435V), într-un specimen direct sau din tulpină izolată, trebuie utilizată o metodă fenotipică pe bază de cultură, pentru testarea rezistenței la Rifampicină la diferite concentrații. La fel, pentru pacienții cu o mutație *inhA*, fără mutația *katG*, într-un specimen direct sau din tulpină izolată, trebuie utilizată o metodă fenotipică pe bază de cultură, pentru testarea rezistenței la Izoniazidei la diferite concentrații. La toți pacienții etiologic confirmați cu *M.tuberculosis*, cu o mutație *rpoB*, codonul S531L și H526Y/D, într-un specimen direct sau în cazul în care TSM fenotipic indică TB-MDR, trebuie utilizată o metodă moleculară pentru testarea rezistenței la medicamentele de linia a doua pentru a ghida tratamentul și a reduce timpul de diagnosticare a TB-XDR. Testarea rezistenței *M.tuberculosis* la concentrații mai mari pentru RIF, ar putea fi considerată ca o opțiune pentru o combinație terapeutică în tratamentul pacienților cu TB MDR la care preparatele de linia 2 prezintă rezistență. Divergențele dintre rezistența fenotipică și rezultatele rezistenței genotipice pot fi interpretate cu anumite dificultăți, datorită studierii insuficiente a spectrului mutațiilor implicate în oferirea rezistenței *M.tuberculosis* către preparatele specifice. Pentru cazurile cu discrepanțe ale rezultatelor TS fenotipice și moleculare, trebuie să fie disponibile în plus informații despre nivelul de rezistență (rezistentă joasă/înaltă) și/sau genele și tipurile de mutații.

La etapa actuala metoda culturală TSA este încă necesară, pentru corectarea rezultatelor moleculare ale TSA, în special din specimene microscopic negative și pentru a detecta XDR-TB. Utilizarea metodelor moderne de analiză pe bază de soft-uri (TBeXiST), face posibilă o îmbunătățire a diagnosticului, astfel obținând rezultate semicantitative la testarea rezistenței *M.tb* către medicamente.

Concluzii

1. Corelarea rezultatelor testelor genotipice cu nivelul de rezistență fenotipică poate fi crucială în perspectiva unei abordări personalizate a tratamentului pacienților cu TB, oprirea răspândirii rezistenței la medicamente și promovarea utilizării optime a preparatelor disponibile pentru tratamentul TB rezistente.
2. Ori de câte ori testarea moleculară permite, rezultatele ar trebui să fie raportate cu mutațiile specifice detectate și cu descrierea implicațiilor clinice ale prezentei mutației.
3. Rezultatele studiului demonstrează, ca mai mult de 2/3 din pacienții cu rezistență la Moxifloxacină, la care sau depistat mutațiile genice care conferă o rezistență joasă, demonstrează sensibilitate la concentrații mai mari a preparatului, astfel acești pacienți și ar putea fi tratați cu aceste preparate în doze mari.
4. Depistarea mutației *rpoB*, codonul S531L și H526, indică la TB-MDR. Acești pacienți trebuie examinați prin metode moleculare pentru testarea rezistenței la medicamentele de linia a 2.
5. Depistarea mutației *rpoB*, codonul 516 demonstrează o rezistență joasă la RIF. Acești pacienți trebuie examinați prin metode culturale pentru estimarea nivelul de rezistență fenotipice.

Bibliografie

1. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis-- 5th ed. WHO/HTM/TB/2015.13
2. Sayera Banu, S. M. Mazidur Rahman, M. Siddiqur R. Khan, S.S.Ferdous, Shahriar Ahmed,Jean Gratz,-Suzanne Stroup,Suporn Pholwat,Scott K. Heysell,Eric R. Houpt. *Discordance across Several Methods for Drug Susceptibility Testing of Drug-ResistantMycobacterium tuberculosis Isolates in a Single Laboratory*. Journal of Clinical Microbiology p. 156 –163 January 2014, Volume 52 Number 1 jcm.asm.org
3. Salman Siddiqi, Mona Javaid, Potharaju Visalakshi Dewanand Mahto, Elvira Richter, Camilla Rodrigues, Jasmine Jani, Arora Jyoti, Radhika Mahatre, Altaf Ahmed, Sunil Asif, Digamber Behera, and Sabine Rüsch-Gerdes. *Direct Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosisfor Rapid Detection of Multidrug Resistance Using the Bactec MGIT 960 System: a Multicenter Study*. J. Clin. Microbiol. 2012, 50(2):435. DOI: 011. 10.1128/JCM.05188
4. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement. Geneva, Switzerland. WHO.2008.
5. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary report of the Expert Group Meeting on the Use of Liquid Culture Media. Geneva, WHO.2007.
6. Ardito F, et al.2001. *Evaluation of BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) automated*

system for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis.J. Clin. Microbiol.39:4440– 4444.

7. Crudu V.; Stratan E.; Romancenco, E.; Moraru, N.; Turcan N.; Allerheiligen V.; Hillemann A. *First Evaluation of an Improved Assay for Molecular Genetic Detection of Tuberculosis as Well as Rifampin and Isoniazid Resistances*. Journal of Clinical Microbiology. 2012, v. 50, nr. 4, 1264–1269. ISSN: 0095-1137.

8. Crudu V.; Stratan E.; Romancenco, E.; Moraru, N.; Turcan N.; Allerheiligen V.; Hillemann A. *The new version of molecular genetics methods for detection of tuberculosis and resistance to Rifampicin and Isoniazid*. Bulletin of the Academy of Science of Republic of Moldova, 4(36) 2012, ISSN 1857-0011.

9. Solima M. A. Sabeel, Mohamed Ahmed Salih, Manasik Ali, Salah-Eldin EL-Zaki Nadir Abuzeid, Zeinab Abubaker Mohammed Elgadi, Hisham N. Altayb, Asrar M. A. Elegail, Nuha Y. Ibrahim, and Bahaeldin K. Elamin. *Phenotypic and Genotypic Analysis of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates from Sudanese Patient Tuberculosis Research and Treatment*. V.2017, ID 8340746, 6 pages; https://doi.org/10.1155/2017/8340746

10. Garfein R. S., Catanzaro D. G. Rodwel T. C, Avalos E., R. L. Jackson, J. Kaping, H. Evasco, C. Rodrigues, V. Crudu, S-Y. G. Lin, E. Groessel, N. Hillery, A. Trollip, T. Ganiats, T. C. Victor, K. Eisenach, F. Valafar, J. Channick, L. Qian, A. Catanzaro. *Phenotypic and genotypic diversity in a multinational sample of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates*. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 04/2015; 19(4). DOI:10.5588/ijtld.14.0488

УДК: 616.24-002.5-089.8-078
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.09

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ

Мария УРАКСИНА, **Пётр РОГОЖКИН**,
Екатерина ЕРЕМЕНКО, канд. мед. наук, доцент

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России. г. Самара, Россия

e-mail: mmuraxina@gmail.com

Резюме

В настоящее время при улучшении эпидемических показателей по туберкулезу, количество больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза увеличивается, что усложняет и увеличивает сроки лечения таких пациентов. Целью работы является изучение лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза, полученных из операционного материала. Материалы и методы: в исследование было включено 74 пациента с радикальными и диагностическими операциями на органах грудной клетки. Все пациенты были обследованы стандартными методами: микроскопия мокроты и БАЛЖ при бронхоскопии (при проведении), молекулярно-генетические методы, посев на плотные и жидкие питательные среды. Диагноз туберкулез был подтвержден морфологически у всех пациентов при гистологическом исследовании операционного материала. При анализе результатов лекарственной устойчивости обнаружено, что среди впервые выявленных больше половины пациентов (59,3%) имели множественную (44,6%) $p<0,005$ и широкую лекарственную устойчивость (14,7%) $p= 0,003$, при этом у 74,5% ($n= 35/47$) до операции не были выявлены Mycobacterium tuberculosis(МБТ) в мокроте. Представлена частота развития лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам первого и резервного ряда, структура лекарственной устойчивости в зависимости от группы диспансерного учета. Выполнен сравнительный анализ тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ МБТ), выделенных из мокроты до операции и из операционного материала. Результаты исследования показали высокий процент лекарственной устойчивости МБТ, полученных в операционном материале у пациентов с отрицательными анализами на МБТ. Более половины пациентов, не получающих антибактериальной терапии до операции, имеет МЛУ и ШЛУ, что предполагает высокую региональную первичную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, микобактерия туберкулеза, операционный материал.

Summary. Determination of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in the operating material

Currently, with the improvement of epidemic indicators for tuberculosis, the number of patients with drug-resistant forms of tuberculosis is increasing, which complicates and prolongs the treatment of such patients. The aim of the work is to study the drug resistance of Mycobacterium tuberculosis obtained from surgical material. Materials and methods: the study included 74 patients with medical and diagnostic operations on the chest organs. All patients were examined by standard methods: sputum and BAL microscopy with bronchoscopy (during the procedure), molecular genetic methods, culture on dense and liquid nutrient media. The diagnosis of tuberculosis was confirmed morphologically in all patients by histological examination of surgical material. When analyzing the results of drug resistance, it was found that among the newly identified patients, more than half (59.3%) had multiple (44.6%) p<0.005 and extensively drug resistance (14.7%) p= 0.003. At the same time, 74.5% (n= 35/47) of patients had no MBT in sputum before surgery. The frequency of development of drug resistance to first-and reserve-line antibacterial drugs, the structure of drug resistance depending on the group of dispensary registration is presented. A comparative analysis of drug sensitivity testing of MBT isolated from sputum before surgery and from surgical material was performed. The results of the study showed a high percentage of MBT drug resistance obtained in the operating material in patients with negative MBT tests. More than half of the patients who did not receive antibacterial therapy before surgery have multi drug resistance and extensively drug resistance, which suggests a high regional primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis.

Key-words: tuberculosis, drug resistance, mycobacterium tuberculosis, surgical material.

Rezumat. Determinarea rezistenței la medicamente a Mycobacterium tuberculosis în materialul post-operator

În prezent, odată cu îmbunătățirea indicatorilor epidemiologici a tuberculozei, numărul pacienților cu forme de tuberculoză rezistente la medicamente este în creștere, ceea ce complică și prelungește tratamentul acestor pacienți. Scopul lucrării este de a studia rezistența la medicamente a Mycobacterium tuberculosis obținută din material chirurgical. Materiale și metode: Studiul a inclus 74 de pacienți cu operații medicale și diagnostice pe organele toracice. Toți pacienții au fost examinați prin metode standard: spută și microscopie BAL cu bronhoscopie (în timpul procedurii), metode genetice moleculare, cultură pe medii nutritive dense și lichide. Diagnosticul de tuberculoză a fost confirmat morfologic la toți pacienții prin examinarea histologică a materialului chirurgical. La analiza rezultatelor rezistenței la medicamente, s-a constatat că, printre pacienții nou identificați, mai mult de jumătate (59,3%) au avut rezistențe multiple (44,6%) p <0,005 și rezistență la medicamente pe scară largă (14,7%) p = 0,003. În același timp, 74,5% (n = 35/47) dintre pacienți nu aveau MBT în spută înainte de operație. Se prezintă frecvența dezvoltării rezistenței la medicamente la medicamentele antibacteriene de primă necesitate și de rezervă, structura rezistenței la medicamente în funcție de grupul de înregistrare la dispensar. A fost efectuată o analiză comparativă a testării sensibilității la medicamente a MBT izolat din spută înainte de operație și din material chirurgical. Rezultatele studiului au arătat un procent ridicat de rezistență la medicamente MBT obținut în materialul de operație la pacienții cu teste MBT negative. Mai mult de jumătate dintre pacienții care nu au primit terapie antibacteriană înainte de intervenția chirurgicală au rezistență multiplă la medicamente și rezistență la medicamente pe scară largă, ceea ce sugerează o rezistență la medicamente primară regională ridicată a Mycobacterium tuberculosis.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, rezistență la medicamente, mycobacterium tuberculosis, material chirurgical.

Введение. В России отмечается снижение заболеваемости туберкулёзом лёгких, однако вопросы повышения эффективности его лечения остаются актуальными. В современном мире быстрая и точная диагностика играет решающую роль в точном и правильном установлении диагноза. Основными методами подтверждения диагноза «туберкулез» остаются сочетание микроскопического и бактериологического методов выявления МБТ. Больные без бактериовыделения, с неизвестной лекарственной чувствительностью МБТ, могут длительно получать неадекватную антибактериальную терапию [1, 2]. В последнее десятилетие получают распространение молекулярно-генетические методы (МГМ) выявления МБТ, таким методом является применяемый в настоящее время GeneXpert MTB/RIF, который в том числе определяет в исследуемом материале генетические маркеры МБТ и наличие мутаций, ассоциированных с МЛУ [3, 4, 5, 11]. Рост количества больных с МЛУ обуславливает возрастающую потребность в хирургических методах лечения туберкулеза. Хирургические вмешательства применяются не только при неэффективности химиотерапии, но и в случае отсутствия эффекта от лечения при малых формах туберкулеза с отрицательными анализами мокроты на МБТ, а также с диагностической целью. При сравнительном анализе данных ЛЧ микобактерий туберкулеза, выделенных из мокроты и операционного материала, отмечается различие, в ряде случаев до 48,3% [6-10]. Использование данных о ЛЧ непосредственно в очагах туберкулезного поражения являются перспективными в определении комплексного подхода к тактике ведения больных туберкулезом [12].

Целью исследования являлось оценить спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, полученных из резецированных участков легких больных туберкулезом.

Материалы и методы. В исследование включено 74 пациента, которым в 2016–2018 г.г., проводились радикальные и диагностические операции на органах грудной клетки. Всем пациентам до операции проводились 3-х кратно микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену и БАЛЖ при бронхоскопии (при проведении), молекулярно-генетические методы GeneXpert MTB/RIF, посев на стандартные плотные среды и жидкие (BACTEC/MGIT). У всех пациентов диагноз туберкулез был подтвержден морфологически, при гистологическом исследовании операционного материала. Операционный материал подвергался бактериологическому исследованию.

ЛЧ определяли как в мокроте, так и в резецированной ткани. Тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) проводили на плотных и жидких питательных средах с антибиотиками в минимальной ингибирующей концентрации, На плотных средах ТЛЧ проводился на среде Левенштейна-Йенсена с добавлением ПТП как на препараты основного ряда (Стрептомицин, Изониазид, Рифампицин, Этамбутол), так и резервного ряда (Канамицин, Амикацин, Этионамид, Капреомицин, Циклосерин, Офлоксацин, Моксифлоксацин, Левофлоксацин, ПАСК).ТЛЧ на жидких средах проводился на системе BDBACTEC™ MGIT™ 960 с использованием наборов BACTEC MGIT 960 SIRE Kit (тест на чувствительность к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу) и BACTEC MGIT 960 PZA Kit (тест на чувствительность к пиразинамиду). Для определения чувствительности к препаратам резервного ряда готовились растворы антибиотиков из чистой субстанции, которые добавлялись в пробирку BACTEC™ MGIT™ 960 с жидкой средой Миддлбрука, в результате чего достигалась рабочая концентрация препарата.

В группу исследования включались пациенты с выявлением Mycobacterium tuberculosis complex. При анализе лекарственной устойчивости (ЛУ) определяли: монорезистентность, полирезистентность, множественную лекарственную устойчивость МБТ (МЛУ) и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 36,0 лет ± 1,1 года, мужчин было 35 (47,3%), женщин 39 (52,7%). Среди оперированных были диагнозы: туберкулома 70,3% (n = 52), фиброзно-кавернозный туберкулез 5,4% (n = 4), инфильтративный туберкулез 6,7% (n = 5). Оперативные вмешательства выполнялись с диагностической целью 13 больным (17,6%), антибактериальная терапия до операции им не проводилась.

По данным лабораторного исследования до операции микобактерии туберкулеза (МБТ) были выявлены в мокроте у 16 пациентов (21,6%). Наличие распада в легочной ткани при макроскопической оценке операционного материала определялось в 41,9%(n = 31), в 58,1% (n = 43) определялся казеоз без полости распада. Пациенты, получавшие химиотерапию до операции, были разделены на группы: впервые выявленные – 63,5% (n = 47), рецидив туберкулеза легких- 13,5% (n = 10), хроническое течение туберкулеза –5,4% (n = 4), дифференциально диагностические 17,6% (n = 13). Впервые выявленных больных было большинство ($p < 0,05$).

Всем пациентам с установленным диагнозом «туберкулез» (n = 61) до операции проводилась специфическая антибактериальная терапия по стандартным режимам химиотерапии: 1 режим-70,3% (n = 52), 4 режим – 10,8% (n = 8), индивидуальный режим химиотерапии -1,3% (n = 1).

Длительность с момента выявления заболевания до оперативного вмешательства у пациентов с диагнозом туберкулома в среднем составила 8 ±1,2месяца, с диагнозом инфильтративный туберкулез 3±0,8 месяца, фиброзно-кавернозный туберкулез 16±1,1 месяца. В группе больных (n = 13) которым оперативные вмешательства выполнялись с диагностической целью, длительность с момента выявления заболевания до операции составила менее 1,6 месяца.

В операционном материале выявлена ЛУ МБТ к антибактериальным препаратам первого ряда: к изониазиду в 90,5% (n = 67), к рифампицину в 85,1%(n = 63), к пиразинамиду в 44,1% (n = 33), к этамбутолу в 41,9% (n = 31), к стрептомицину 93,2% (n = 69). Частота развития устойчивости к препаратом резервного ряда: этионамид – 78,4% (n = 58), канамицин – 55,4% (n = 41), офлоксацин – 37,8% (n = 28), моксифлоксацин – 31% (n = 23), амикацин – 16,2% (n = 12), левофлоксацин – 10,8% (n = 8), капреомицин – 9,6% (n = 7), ПАСК – 4,1% (n = 3), циклосерин – 0%.

Определены виды ЛУ: МЛУ – 68,9% (n = 51), ШЛУ-17,8% (n=13), полирезистентность – 2,74% (n = 2), монорезистентность -4,1% (n = 3). Отсутствие лекарственной устойчивости было в 6,85% (n = 5)

При анализе результатов ЛУ по группам диспансерного учета, можно отметить, что среди впервые выявленных больше половины пациентов (59,3%) имели МЛУ (44.6%) и ШЛУ (14,7%), при этом в этой группе у 74,5% (n = 35/47) до операции не были выявлены МБТ в мокроте.

В группе с рецидивом туберкулеза из 10 пациентов 90% (n = 9) имели МЛУ. Все пациенты в

Таблица1

Сравнительный анализ ТЛЧ МБТ, выделенных из мокроты до операции и из операционного материала (n=9)

№	ТЛЧ МБТ выделенных из мокроты до операции	ТЛЧ МБТ выделенных из операционного материала	Разница в спектре устойчивости (количество АБП)
1	**H,S**	**H, S, Am, Cm, E, Eto, Km, Ofl,**	+6
2	**H,R,S,Am,Cm, Eto,** Km	**H,R,S,Am,Cm, Eto, Km,**	0
3	**H,R,S, Km**	**H, R, S Km, E, Eto, Mfx, Ofl,**	+ 4
4	**H,R,E,S**	**H, R, E, S, Eto, Km, Ofl,**	+3
5	**H,R,S, Km**	**H,R,S,Km, Ofl,**	+1
6	**H,R,E,S**	**H, R,E, S, Eto, Z,**	+3
7	**R,H,S,Eto, Of, Km**	**R, H, S, Eto, Ofl, Km, Mfx, E,**	+2
8	**R,H,E,S, Ofl, Eto**	**R, H, E, S, Ofl, Eto, Mfx,**	+1
9	**H,R,S**	**H, R,S, Km,**	+1

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E- этамбутол, S- стрептомицин, Km – канамицин, Am – амикацин, Eto – этионамид,Cm – капреомицин, Lfx- левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Ofl – Ofloxacin, Cs – циклосерин, PAS – аминосалициловая кислота.

этой группе были с диагнозом туберкулома, МБТ до операции в мокроте у них не выявлялись.

В группе с хроническим течением туберкулеза все 4 пациента имели МЛУ (n = 2) и ШЛУ (n = 2). Пациенты в данной группе были с диагнозом – фиброзно-кавернозный туберкулез и до операции у всех выявлены МБТ в мокроте и определена ЛУ.

В группе диагностических больных (n = 13), которые не получали специфическую антибактериальную терапию до операции, больше половины (53,8%, n = 7/13) имели МЛУ, лекарственная чувствительность была сохранена только в 30,8% (n = 4/13). Количество больных с сохраненной ЛЧ наибольшее в диагностической группе.

У девяти пациентов выполнен сравнительный анализ ТЛЧ МБТ, выделенных из мокроты до операции и из операционного материала (Таблица 1).

Обсуждение и выводы. Комплексное лабораторное исследование резецированного участка легкого, пораженного туберкулезом, позволило получить данные об особенностях патологического процесса, возбудителе заболевания, его видовой принадлежности. Определение ЛЧ к ПТП в операционном материале выявило различия до 90% с результатами мокроты у бактериовыделителей и позволило определить ЛУ МБТ у пациентов с отрицательным результатом мокроты на МБТ. Лекарственно-устойчивые штаммы МБТ у диагностических пациентов, не получавших химиотерапии до операции, составили почти 70%, при этом более 50% имели МЛУ и ШЛУ. Полученный анализ спектра ЛУ МБТ туберкулёза из операционного материала позволяет изменить схемы послеоперационной химиотерапии, формируя персонифицированный подход к лечению (индивидуальный режим химиотерапии).

Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. *Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза.* Туберкулез и болезни легких 2017;95(6):9-21.

2. Родионова Ю.Д., Гусякова О.А., Лямин А.В., Бородулина Е.А., Козлов А.В. *Оценка влияния условий хранения мокроты на витальные свойства микобактерий туберкулеза.* Туберкулез и болезни легких 2017;95(1):42-46.

3. Бадлеева М.В., Басаева А.Г., Дементьева К.Н. *Методы выявления микобактерий и диагностика туберкулёза.* Научные исследования и современное образование 2017;:33-35.

4. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. *Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении.* Туберкулез и болезни легких 2018;96(5):22-26.

5. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, Dendukuri N. *Xpert® TB/RIF assay for pulmonary tuberculosis sand rifampicin resistance in*

adults. Cochrane Data base Syst Rev. 2013;1:CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.

6. Некрасов Е.В. Анастасов О.В. Роскошных В.К. Задорожный А.И. Губин Е.А. Филинюк О.В. *Бактериологическая характеристика мокроты и операционного материала у больных, прооперированных по поводу туберкулеза легких.* Российский медицинский журнал 2011;(6):45-47.

7. Белоусова К.В., Кравченко М.А., Бердников Р.Б., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н., Еремеева Н.И. *Сравнительный анализ клинически значимых биологических свойств mycobacterium tuberculosis, выделенных из резецированных участков легких и респираторного материала.* Фундаментальные исследования 2014; 9(11): 2452-2455

8. Man M. A., Nicolau D. *Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis.* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2012;42(1): e9-e12.

9. Wang H., Lin H., Jiang G. *Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases.* The Annals of thoracic surgery 2008; 86(5): 1640-1645.

10. Pontali E. et al. *Rediscovering high technology from the past: thoracic surgery is back on track for multidrug-resistant tuberculosis.* Expert review of anti-infective therapy 2012;10(10):1109-1115.

11. Яблонский П.К., Васильев И.В., Соколович Е.Г. *Роль хирургии в диагностике и лечении туберкулеза легких.* Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2016; 3: 64-70.

12. Рогожкин П. В., Бородулина Е. А. *Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию.* Туберкулёз и болезни лёгких. 2018; 96 (3): 24-28.

УДК: 616-002.5-06:616.98:578.828.6
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.10

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Алёна КУЗНЕЦОВА, **Елена БОРОДУЛИНА**, др. мед. наук., профессор

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Самара, Россия

e-mail: alena-suetina@mail.ru

Резюме

Проблема неуклонного роста ВИЧ-ассоциированного туберкулеза становится все более актуальной в последние годы в России. Диагностика туберкулеза особенно затруднена на стадии выраженного иммунодефицита. Цель исследования. оценить эффективность метода T-SPOT®.TB в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Материалы и методы. В период за 2019-2020 гг.. обследовано 396 пациентов, состоящих на учете в СПИД-центре. Критериями включения в данное исследование были возраст 18 лет и старше, диагноз ВИЧ-инфекция, диспансерное наблюдение в СПИД-центре. Результаты. Установлено, что в группе с положительным T-SPOT®.TB и изменениями на КТ верифицированный диагноз туберкулеза составил 90,7% от группы с наличием обоих признаков и 75,5% из лиц с положительным результатом T-SPOT®.TB. Среди лиц с положительным результатом T-SPOT®.TB. отсутствие изменений на КТ составило 16,8%, таким пациентам поставлен диагноз «латентная туберкулезная инфекция». Заключение. в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекций T-SPOT®.TB может использоваться как скрининг метод, позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить латентный туберкулез.

Ключевые слова: T-SPOT®.TB, туберкулез, микобактерии, диагностика, ВИЧ-инфекция, СПИД-центр.

Summary. Modern possibilities of diagnostics of tuberculosis in patients with HIV infection

The problem of the steady growth of HIV-associated tuberculosis has become increasingly urgent in recent years in Russia. Diagnosis of tuberculosis is particularly difficult at the stage of severe immunodeficiency. *Objective*. to evaluate the effectiveness of the T-SPOT ® method.TB in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Materials and methods.* in the period for 2019-2020, the T-SPOT®.TB results were analyzed in 396 patients. The criteria for inclusion in this study were the age of 18 years and older, the diagnosis of HIV infection, follow-up at the AIDS center. *Results.* in the group with a positive T-SPOT®.TB and changes on the computed tomogram, the verified diagnosis of tuberculosis was 90.7% of the group with both signs and 75.5% of those with a positive result T-SPOT®.TB. The group with a positive result T-SPOT®.TB and no changes on the CT scan is 16.8% of those with a positive result T-SPOT®.TB,

such patients were diagnosed with „latent tuberculosis infection". *Conclusion.* T-SPOT®.TB can be used in the diagnostic complex of monitoring patients with HIV infections – as a screening method that allows not only to verify the diagnosis, but also to detect latent tuberculosis.

Key-words: T-SPOT®.TB, tuberculosis, mycobacteria, diagnosis, HIV infection, AIDS center.

Rezumat. Posibilități moderne de diagnosticare a tuberculozei la pacienții cu infecție HIV

Problema creșterii constante a tuberculozei asociate cu HIV a devenit din ce în ce mai urgentă în ultimii ani în Rusia. Diagnosticul tuberculozei este deosebit de dificil în stadiul imunodeficienței severe. *Obiectiv.* Evaluarea eficacității metodei T-SPOT®.TB în diagnosticul infecției cu tuberculoză la pacienții cu infecție HIV. *Materiale și metode.* În perioada 2019-2020, rezultatele T-SPOT®.TB au fost analizate la 396 de pacienți. Criteriile pentru includerea în acest studiu au fost vârsta de 18 ani și peste, diagnosticul infecției cu HIV, monitorizarea la centrul SIDA. *Rezultate.* În grupul cu T-SPOT®.TB pozitiv și modificări ale tomogramei computerizate, diagnosticul verificat de tuberculoză a constituit 90,7% din grupul cu ambele semne și 75,5% dintre cei cu rezultat pozitiv T-SPOT®.TB. Grupul cu un rezultat pozitiv T-SPOT®.TB și fără modificări ale scanării CT constituie 16,8% dintre cei cu un rezultat pozitiv T-SPOT®.TB, astfel de pacienți au fost diagnosticați cu „infecție cu tuberculoză latentă". *Concluzie.* T-SPOT®.TB poate fi utilizat în complexul de diagnosticare și monitorizare a pacienților cu HIV infecție – ca metodă de screening care permite nu numai verificarea diagnosticului, ci și detectarea tuberculozei latente.

Cuvinte-cheie: T-SPOT®.TB, tuberculoză, micobacterii, diagnosticare, infecție HIV, centru SIDA.

Введение. В период улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в целом, проблема снижения риска развития активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно актуальна [9]. Риск развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в несколько раз выше, чем в целом в популяции [1,3]. Развитие иммунодефицита (снижение CD4+ клеток менее 350 кл/мкл) приводит к увеличению вероятности перехода латентной туберкулезной инфекции в активную форму заболевания и находится в прямой связи с повышением заболеваемости и смертности пациентов с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ [2].

Проблема диагностики особенно затруднена на стадии выраженного иммунодефицита при ограниченных и диссеминированных формах туберкулеза [8]. Перспективными являются лабораторные тесты, действие которых основано на оценке высвобождения интерферона-гамма (ИФН-γ) мононуклеарными клетками крови в результате их взаимодействия со специфическими белками M. tuberculosis (ESAT-6 и CFP-10) [4,7].

Для получения данных с высоким уровнем доказательности необходимо проведение сплошного рандомизированного исследования всех пациентов, поставленных на учет в СПИД-центр и обследованных на туберкулез тестом на высвобождение интерферона-γ (T-SPOT®.TB), с последующей оценкой их значимости в диагностике как локальных форм туберкулеза, подтвержденных рентгенологически и бактериологически, так и латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [5, 6].

Цель. Оценить эффективность метода T-SPOT®.TB в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты, состоящие на учете в СПИД-центре и проконсультированные фтизиатром. Диагноз «туберкулез» устанавливался по результатам комплексного обследования после проведения клинических, лабораторных, рентгенологических, иммунологических и бактериологических методов обследования. Статистическую обработку числового материала проводили с использованием программы Statistica 5.5 с заданной надежностью P = 95% или уровнем значимости p=0,5.

Результаты. Среди обследованных большинство было мужчин 269 (68%), женщин 127 (32%), средний возраст 40,95 лет. Большинство из них были не работающими работоспособного возраста – 234 (59%), имели профессии и работали по специальности – 48 (12%) пациента. Давность выявления ВИЧ-инфекции была в течение трех лет в 55%, у остальных более трех лет, но постановка на учет в 75% была в последние 3 года. Путь заражения ВИЧ достоверно чаще при потреблении ПИН- (80%). При анализе обзорной рентгенографии (ОРГ) при синдроме диссеминации чаще отрицательный результат T-SPOT.TB, близкий к достоверности χ^2- 3,52**,** p = 0,06 (критерий Пирсона с поправкой Йетса), а при наличии плеврита чаще положительный результат T-SPOT.TB χ^2 = 3,58 p = 0,06 (критерий Пирсона). При отсутствии патологии по результатам компьютерной томографии достоверно чаще отрицательные результаты T-SPOT.TB χ^2 = 3,88 p = 0,05 (Критерий Пирсона), при рентгенологическом исследования χ^{2*}= 0,01, p* = 0,93 достоверной связи не выявлено.

Описание патологии в виде «очаговой тени» на рентгенограмме, при обследовании на КТ позволило ее исключить у 12 пациентов, также у

всех этих пациентов был отрицательный результат T-SPOT.TB. Округлая тень чаще диагностирована при проведении КТ, при этом чаще был положительный результат T-SPOT.TB $\chi 2^*=2,92$, $p^*=0,0874$ (Критерий Пирсона с поправкой Йетса). По заключению КТ данные могут отличаться от обзорной рентгенографии: так некоторые изменения как очаговая тень, были оценены как норма или фиброз. Значительно больше выявлено диссеминации $\chi^2=29,07$ $p=0,0000$, ограниченных затемнений $\chi^{2*}=84,56$ $p^*=0,0000$. При сравнении данных рентгенограммы и КТ получены достоверные данные в описании нормы $\chi^2=47,79$, $p=0,0000$, фиброза легочной ткани $\chi^2=33,03$ $p=0,0000$, диссеминации $\chi^2=29,07$, $p=0,0000$ (Критерий Пирсона) и определения ограниченного фокуса $\chi^{2*}=84,56$, $p^*=0,0000$ (Критерий Пирсона с поправкой Йетса).

Наличие положительного T-SPOT.TB и выявление изменений в легочной ткани при лучевой диагностике позволяет формировать группу высокого риска по туберкулезу. Предпочтительным методом оценки легочной ткани является компьютерная томограмма.

Заключение. Диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляет значительные трудности, связанные с особенностями иммунных механизмов заболевания. Перспективными являются лабораторные тесты, действие которых основано на оценке высвобождения интерферона-гамма (ИФН-γ) мононуклеарными клетками крови в результате их взаимодействия со специфическими белками *M. Tuberculosis.* В результате исследования, установлено, что в группе с положительным T-SPOT®.TB и изменениями на КТ верифицированный диагноз туберкулеза составил 90,7% от группы с наличием обоих признаков. Группа с положительным результатом T-SPOT®.TB. и отсутствием изменений на КТ составляет 16,8% от лиц с положительным результатом T-SPOT®.TB, таким пациентам поставлен диагноз «латентная туберкулезная инфекция». Таким образом, T-SPOT®.TB может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекций – как скрининг метод $\chi^2=30,74$, $p=0,0000$, позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить латентный туберкулез.

Литература

1. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. *Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении.* Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(5):22-27. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26

2. Дудченко А.В., Карпина Н.Л., Авербах М.М. *Новый подход к иммунодиагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции.* Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2020;(4):31-37. DOI: 10.7868/S2587667818040040

3. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багишева Н.В., Дубровская И.И., Зенкова Л.А., Мордык Д.И., Моисеева М.В. *Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара.* Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2020; (2):74-81. DOI: 10.7868/S2587667820020090

4. Русских О. Е., Кудлай Д.А. *Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции.* Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6): 231-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235.

5. Ayubi E., Doosti-Irani A, Moghaddam A. S.,Sani M., Nazarzadeh M., Mostafavi E. *The clinical usefulness of tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis in HIV patients: a meta-analysis.* PLoS ONE. 2016; 11(9):e0161983. DOI: 10.1371/journal.pone.0161983

6. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. *The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and metaanalysis.* European Respiratory Journal. 2019; 12(54(3)):1901394. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019

7. Huo Z., Peng L. *Accuracy of the interferon-γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis.* BMC Infectious Diseases. 2016; 16(350). DOI 10.1186/s12879-016-1687-8

8. Pai M., Sotgiu G. *Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress.* European Respiratory Journal. 2016; 47(3):704-706. DOI: 10.1183/13993003.01910-2015

9. Scott L. et al. *Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: tuberculosis.* Curr. Opin. HIV AIDS. 2017; 12(2):129-138. DOI: 10.1097/COH.0000000000000345

УДК: 616.9:614.44.:616-002.5.:616.98:578.828.6]-084
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.11

НОВАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Владимир МИШИН[1, 2], др. мед. наук, профессор, академик АЭР, заслуженный врач РФ,
Анастасия МИШИНА[1,2], канд. мед. наук, доцент, **Александр СОБКИН**[2], канд. мед. наук,
Наталья СЕРГЕЕВА[2], **Ольга ОСАДЧАЯ**[2], канд. мед. наук

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», г. Москва, Россия,
[2]ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г. А. Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

e-mail: mishin.vy@mail.ru

Резюме

Представлены материалы исследования 23 больных с наличием COVID-19 с впервые выявленным туберкулезом, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции со средним количеством CD4+ клеток не превышающем 30 кл./мкл крови и при отсутствии антиретровирусной терапии (основная группа) и 23 – с отсутствием COVID-19 (группа сравнения) и аналогичными по всем параметрам. Наличие и отсутствие COVID-19, характеризуется социальной дезадаптацией, наркозависимостью, с сопутствующим вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ, генерализованным туберкулезом с внелегочными поражениями различных органов и развитием других оппортунистических инфекций легких, сходными клинико-рентгенологическими проявлениями, дифференцировать которые возможно только микробиологическими и молекулярно-генетическими методами исследования. Для предотвращения экзогенного заражения здорового населения COVID-19 в обязательном порядке организовать активное регулярное обследование всех больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на наличие COVID-19, особенно на поздних стадиях, в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в ПТД.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, оппортунистические болезни легких.

Summary. New coronoviral infection (COVID-19) combined with tuberculosis în patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency

The study materials of 23 patients with COVID-19 with newly diagnosed tuberculosis at the late stages of HIV infection with an average CD4 + cells count not exceeding 30 cells/μl of blood and in the absence of antiretroviral therapy (the main group) and 23 patients with no COVID-19 (the comparison group) and the similar parameters are presented. The presence or absence of COVID-19 is characterized by social maladjustment, drug addiction, concomitant viral hepatitis B or C and COPD, generalized tuberculosis with extrapulmonary damage of various organs and the development of other opportunistic pulmonary infections, similar clinical and radiological manifestations, which can only be differentiated by microbiological and molecular genetic research methods. To prevent exogenous infection of the healthy population with COVID-19, it is imperative to organize an active regular examination of all patients with tuberculosis and HIV infection for COVID-19, especially at the later stages, in the TB care office for HIV-infected people at TB dispensaries.

Key-words: COVID-19, tuberculosis, HIV infection, immunodeficiency, opportunistic pulmonary diseases.

Rezumat. Noua infecție cu coronavirus de tip nou (COVID-19) combinată cu tuberculoza la pacienții în stadiu tardiv a infecției HIV

Sunt prezentate materialele de studiu a 23 de pacienți cu COVID-19 cu tuberculoză caz nou diagnosticată în stadiile tardive ale infecției HIV, cu un număr mediu de celule CD4 + care nu depășesc 30 de celule/μl de sânge și în absența terapiei antiretrovirale (grupul principal) și 23 de pacienți fără COVID-19 (grupul de comparație) și parametrii similari. Prezența sau absența COVID-19 se caracterizează prin inadaptare socială, dependență de droguri, hepatită virală B sau C concomitentă și BPOC, tuberculoză generalizată cu afectare extrapulmonară a diferitelor organe și dezvoltarea altor infecții pulmonare oportuniste, manifestări clinice și radiologice similare, care poate fi diferențiată numai prin metode de cercetare genetică microbiologică și moleculară. Pentru a preveni infecția exogenă a populației sănătoase cu COVID-19, este imperativ să se organizeze o examinare activă regulată a tuturor pacienților cu tuberculoză și HIV infecție pentru COVID-19, în special în stadiile tardive, în biroul de supraveghere a pacienților cu tuberculoză infectați cu HIV la dispensarele TB.

Cuvinte-cheie: COVID-19, tuberculoză, infecție cu HIV, imunodeficiență, boli pulmonare oportuniste.

Введение. В настоящее время в иностранных публикациях из Китая, Германии, Испании, Италии, Британии и США, имеются сведения об отдельных клинических наблюдениях сочетания COVID-19 и ВИЧ-инфекции, где приводятся данные об отсутствии существенного влияния COVID-19 на клинические проявления и течение ВИЧ-инфекции [1-7].

В то же время, совершенно нет публикаций о клинических проявлениях COVID-19 у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в том числе при развитии оппортунистических болезней легких (ОБЛ).

Цель исследования. Изучить социальный статус, микробиологические иммунологические и клинико-рентгенологические проявления COVID-19 у впервые выявленных больных с впервые выявленным ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Работа проведена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России и в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основную группу составили 23 больных с наличием COVID-19 у впервые выявленным ТБ, с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ), IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ, в возрасте 26-54 лет, мужчин было 17 (73,9±9,1%) и женщин – 6 (26,1±9,1%).

У пациентов основной группы в мазках из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем амплификация с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией выявлена РНК SARS-CoV-2 [8, 9].

Группу сравнения составили 23 пациентов аналогичных больных отобранные по принципу «копия-пара» идентичные к больным основной группы с практически сходными возрастными, половыми, социальными и клинико-лабораторным параметрами.

Для этиологической диагностики ОБЛ, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и вызываемых *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium nontuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cytomegalovirus hominis* и *Herpes simplex virus* применялись вирусологические, бактериологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала респираторного тракта [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала (CI). Критерий достоверности P определялся по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими значениями считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех 46 больных обеих групп ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, а ТБ был выявлен через 5-8 лет. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы сопутствующая патология: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 16 (69,6±9,6%).

ТБ у всех 46 больных был выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи или в СПИД-центр и подтвержден при комплексном обследовании в ПТД, и они были госпитализированы специализированное отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. При выявлении COVID-19 23 пациента основной группы изолированы в специализированное обсервационное отделение.

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови (M±m)

Группы наблюдения	Число больных	Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови			
		50-30	29-20	19-10	<9
Основная группа	Абс. 23 % 100	5 21,7±8,6	6 26,1±9,2	9 39,1±10,2	3 13,0±7,0
Группа сравнения	Абс. 23 % 100	6 26,1±9,2	6 26,1±9,2	7 30,4±9,6	4 17,4±7,9

Как показано в *табл. 1*, в наблюдаемых группах показатели количества CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различались. В основной группе у 21,7% больных количество CD4+ лимфоцитов было в диапазоне 50-30 кл./мкл крови, у 26,1% – 20-29, у 39,1% – 19-10 и у 13% – менее 9, а группе сравнения, соответственно: у 26,1%, у 26,1%, у 30,4% и у 17,4 (p>0,05).

Среднее количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови также было сходным и составляло у больных основной группы 24,7±0,29 кл./мкл крови, а в группе сравнения – 28,3±0,33 (p>0,05). Вирусная нагрузка у больных в обеих наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

Таким образом, при наличии и отсутствии COVID-19, у впервые выявленных больных ТБ с IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ, количество CD4+ лимфоцитов в крови было от 50 клеток и ниже в 1 мкл крови, средние количество CD4+ клеток не превышающем 30 кл./мкл крови и вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови, что определяет однотипность низкого иммунного ответа на различные по этиологии возбудители и определяет сходство распространенности патологических поражений и клинико-рентгенологических проявлений.

У больных основной группы и группы сравнения ТБ имел генерализованный характер с множественными внелегочными поражениями, подтвержденными выделением МБТ в диагностическом материале из различных органов. У пациентов основной группы два органа были поражены у 11 пациентов, три – у 6, четыре – 2 и пять – у 2, а в группе сравнения, соответственно: два органа – у 10 и 12, три – 8 и 5, четыре – 1 и 2 и пять 1 и 2 (p>0,05). Наиболее частыми внелегочными локализациями ТБ у больных в наблюдаемых группах были кишечник, брыжеечные лимфатические узлы (у 16 и 17) и периферические лимфатические узлы (у 18 и 18). ТБ ЦНС в основной группе диагностировался у 6 пациентов и группы сравнения у 5, мочеполовой системы, соответственно: у 7 и у 8, поражения плевры – у 8 и у 8, селезенки – у 4 и у 3, костей и суставов – у 4 и у 5. Поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха, встречались у единичных пациентов.

У больных в наблюдаемых группах при микробиологическом и ПЦР исследовании диагностического материала из респираторного тракта были дополнительно диагностированы ОБЛ, частота которых по группам существенно не различалась. Бактериальная пневмония (БП), с выделением *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* в основной группе была у 8 больных и в группе сравнения – у 7; кандидозная пневмония (КП), с выделением *Candida albicans*, соответственно: у 5 и у 6; микобактериоз легких (МБЛ), с выделением *Mycobacterium nontuberculosi (aviumcomplex)*, соответственно: – у 4 и у 5; пневмоцистная пневмония (ПЦП), с выделением *Pneumocystis jiroveci*, соответственно: у 3 и у 2; герпесвирусная пневмония (ГВП), с выделением *Herpes simplex virus*, соответственно: у 1 и у 2 и цитомегаловирусная пневмония (ЦМВП), с выделением *Cytomegalovirus hominis*, соответственно: у 2 и у 1. При этом у 11 больных основной группы и 9 – группы сравнения было сочетание двух ОБЛ.

Следовательно, при наличии и отсутствии COVID-19, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, ТБ имел генерализованный характер с внелегочными поражениями различных органов и наличием ОИЛ, что определяет тяжесть течения заболевания и сходство клинических проявлений, ввиду одновременного наслоения сразу нескольких патологий, требующих этиологической диагностики конкретных болезней.

Клиническая картина болезни у больных основной группы и группы сравнения практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями, с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невропатией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом и показателями воспаления в лабораторных анализах, характерных для септического состояния. Это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем.

Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у всех больных также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких. Следует отметить, что у пациентов основной группы, кашель был более выражен, мокрота имела гнойный характер с кровохарканьем, был бронхоспазм и нарастающая легочно-сердечная недостаточность, а в ряде случаев, при наличии COVID-19, отмечалась потеря вкуса или обоняния.

Таким образом, при наличии и отсутствии COVID-19, у впервые выявленных больных ТБ на

поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, клиническая картина характеризовалась синдромом интоксикации, общими воспалительными, респираторными проявлениями и практически была одинакова и неспецифична, а установить особенности различия возможно только путем этиологической диагностики COVID-19.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания трех основных синдромов поражения. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров (от мелких до крупных) и различной интенсивности (от низкой до высокой), с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов, преимущественно в нижних долях легких с развитием деструкции легочной ткани и бронхогенным обсеменением, а у более половины больных развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка с участками по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер, вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнением междолевой и висцеральной плевры.

На фоне сочетания и наслоения нескольких патологий визуализировать поражения, вызванные COVID-19, у больных основной группы, не представлялось возможным. При этом площадь поражения легких у больных основной группы и группы сравнения составляла практически 100%.

Таким образом, на КТ органов грудной клетки при наличии и отсутствии COVID-19, у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, дифференцировать конкретные патологии, в том числе ОБЛ) было практически не возможным, а только этиологическая диагностика позволяет диагностировать конкретного возбудителя и своевременно назначить специфическое лечение.

Заключение. Наличие и отсутствие COVID-19, у впервые выявленных больных ТБ с IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и отсутствием АРВТ, заболевание протекает с выраженным иммунодефицитом, ТБ генерализованными поражениями и высокой частотой ОБЛ, что проявляется сходством клинико-рентгенологических проявлений, дифференцировать которые не представляется возможным.

Для своевременного назначения индивидуализированного комплексного лечения в соответствии с этиологией заболевания, необходимо проводить микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование разнообразного диагностического материала для выявления SARS-CoV-2, МБТ и возбудителей ОБЛ.

С учетом полученных нами результатов о сходстве иммунологических и клинико-рентгенологических проявлений, при наличии и отсутствии COVID-19 у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, делает данную категорию больных особенно опасной для заражения здорового населения, с учетом их социальной дезадаптации, отношению к состоянию своего здоровья и не приверженности к обследованию и лечению.

Мы рекомендуем, для предотвращения экзогенного заражения здорового населения COVID-19 в обязательном порядке организовать активное регулярное обследование всех больных ТБ и ВИЧ-инфекции, особенно на поздних стадиях и при отсутствии АРВТ, для выявления ПЦР РНК SARS-CoV-2, изоляции и комбинированного лечения.

Литература

1. Blanco J., Ambrosioni J., Garcia F., Martínez E., Soriano A., Mallolas J., Miro J.M. *COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. Lancet HIV.* 2020 Apr 15. pii: S2352-3018(20)30111-9.

2. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read M., et all. *Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol.* medRxiv preprint https://doi. https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042

3. Gervasoni C., Meraviglia P., Riva A., Giacomelli A., Oreni L., Minisci D., Atzori C., Ridolfo A., Cattaneo D. *Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019.* Clin Infect Dis. 2020 May 14. pii: ciaa579. [Epub ahead of print] https://doi.10.1093/cid/ciaa579

4. Guo W., Ming F., Dong Yu., Zhang Q., Zhang X., Pingzheng Mo., Yong F., Liang Ke. *A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan.* The Lancet. D-20-02926. China-Manuscript. Draft-Manuscript https://doi:10.2139/ssrn.3550029

5. Härter G., Spinner C.D., Roider J., Bickel M., Krznaric I., Grunwald S., Schabaz F., Gillor D., et all.

*COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. Infection. 2*020 May 11. [Epub ahead of print] https://doi.10.1007/s15010-020-01438-z

6. Karmen-Tuohy S., Carlucci P.M., Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Rebick G., Klein E., Reich J., Jones S., Rahimian J. *Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. medRxiv.* [This preprint report has not been peer-reviewed] https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094797v1

7. Wu Q., Chen T., Zhang H. *Recovery from COVID-19 in two patients with coexisted HIV infection.* J Med Virol. 2020 May 13. [Epub ahead of print] https://doi.10.1002/jmv.26006

8. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – 2020. – 46 с. // Temporary methodical recommendations on TB management in the conditions of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. The All-Russian Public Organization "Russian Society of Phthisiatricians", 2020, 46 p. (In Russ.)

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. – Тверь: Издательство «Триада». – 2014. – 56 с. // Federal clinical recommendations on diagnosis and management of TB in HIV-infected patients. Moscow – Tver, Triada, 2014, 56 p.

10. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ. / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 2020. – 530 с. // HIV infection in adults. Clinical recommendations endorsed by the Ministry of Health of the Russian Federation. The National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Management of HIV infection, 2020, 530 p.

УДК: 616.24-002.5:616.379-008.64:616.441-002]-078:57.083.3
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.12

INFLUENCE OF SODIUM SELENITE ON IMMUNOLOGICAL INDEXES OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Svetlana MATVYEYEVA, PhD, associate professor.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

e-mail: kjara.clair@gmail.com

Summary

In 60 tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis serum level of selenium, thyroid state and immunological indexes were studied. Low level of selenium, subclinical hypothyroidism and weaken immunological response toward tuberculosis were diagnosed. Prescribing of selenite sodium with 200 μ daily during 2 months normalized serum level of selenium, restored thyroid function and improved immunological response. Inclusion of selenite sodium in complex therapy of tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis after examination of serum level of selenium and thyroid state is recommended.

Key-words: tuberculosis, co-infection, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis.

Резюме. Влияние нитрата селена на показатели иммунитета у больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом

У 60 больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом изучались уровень селена в сыворотке крови, тиреоидный статус и показатели иммунитета. Диагностирован низкий уровень селена, субклинический гипотиреоз и снижения иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Назначение селенита натрия по 200 мг ежедневно в течение 2 месяцев нормализовало уровень селена в сыворотке крови, восстановило функцию щитовидной железы и улучшило иммунологический ответ. Рекомендуется включение селенита натрия в комплексную терапию пациентов с туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом после исследования уровня селена в сыворотке крови тиреоидного статуса.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит.

Rezumat. Influența selenitului de sodiu asupra indicilor imunologici ai pacienților cu tuberculoză cu diabet zaharat și tiroidită autoimună

La 60 de pacienți cu tuberculoză cu diabet zaharat și tiroidită autoimună, s-a studiat nivelul seric de seleniu, starea tiroidiană și indicii imunologici. A fost diagnosticat un nivel scăzut de seleniu, hipotiroidismul subclinic și un răspuns imunologic slab față de tuberculoză. Prescrierea de selenit de sodiu cu 200 μ pe zi pe parcursul a 2 luni a normalizat nivelul seric de seleniu, a restabilit funcția glandei tiroide și a îmbunătățit răspunsul imunologic. Se recomandă includerea selenitului sodic în terapia complexă a pacienților cu tuberculoză cu diabet zaharat și tiroidită autoimună după examinarea nivelului seric de seleniu și a stării tiroidiene.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, diabet zaharat, tiroidită autoimună.

Introduction. Convergence of the two world epidemics: tuberculosis and diabetes justify the relevance of the study of the features of the running of tuberculosis with comorbid diabetes [1]. Diseases of the thyroid gland are found in patients with diabetes mellitus in 11-30% [6, 9, 10]. Hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis worsens the outcomes of anti-tuberculosis chemotherapy [7] due to the suppressive effect of thyroid hormone deficiency on T-cell immunity [2]. However, not only iodine is needed for the normal functioning and maintenance of thyroid homeostasis, but also selenium. The selenium content in 1 g of thyroid tissue is greater than in other organs [8]. in the regions with a heavy iodide deficiency, the selenium deficiency is weighting hypothyroidism and leads to myxedema [11]. With autoimmune thyroid, in conditions of selenium deficiency, there was an inverse relationship between the level of selenium in the blood and the thyroid function [8,11]. Most authors pay attention to the positive effect of selenium additives on the immune system [4, 5].

The object of the study to detail the influence of selenite sodium on immunological indexes in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism.

Materials and methods. The study included 60 patients with pulmonaryberculosis (TB) with concomitant diabetes mellitus (DM) and autoimmune thyroiditis. The patients were divided in 2 groups: 30 patients in observation group received 200 μg of selenite sodium every day during 2 months of the intensive phase simultaneously with antituberculosis chemotherapy and other 30 patients of control group received antituberculosis chemotherapy only. Therapy for compensation for carbohydrate exchange was carried out in both groups. All patients were diagnosed with infiltrative destructive pulmonary tuberculosis and type I or II diabetes mellitus with secondary insulin dependence, and women predominated. Before starting treatment and at the end of intensive phase, serum levels of selenium in the laboratory "Synevo" (Germany) on the analyzer "PERKIN ELMER ZEEMAN AAS 4110", free thyroxine (free T4), thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland (TSH), antibodies to thyroglobulin (TG) and thyroperoxidase (TPO) were determined by the immunoenzymatic method. At the same time, the parameters of cellular and humoral immunity were studied in patients of both groups. The state of T- and B-systems of immunity, natural killers was assessed. Phenotyping of lymphocytes was carried out and the relative content of T cells was determined: CD3 +, T-helpers ($CD4^+$), cytotoxic T-cells (CD4 +), B-lymphocytes ($CD19^+$) and natural killer cells ($CD16^+$). Using Vector Best reagents, the cytokine profile was determined: the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interferon-γ (INT-γ), interleukin-2 (Il-2), -6 (Il-6) and -4 (Il-4) before starting treatment and at the end of intensive phase. Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics using a standardized package of calculations Microsoft Excel XP. The probability of discrepancy between the mean values was determined by the Student's t test. The critical level of significance (P) when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results. The results of the study of the serum level of selenium and the hormonal profile of both groups are presented in Table 1.

In both groups of patients with tuberculosis with concomitant diabetes and AIT with SH low level of selenium was marked. in taking of selenite sodium during 2 months normalized the serum level of selenium and restored of thyroid function

In both groups of patients with tuberculosis with concomitant diabetes and AIT before the start of treatment, low-normal values of free thyroxine are noted. At the same time, these patients also registered pathologically high initial levels of thyroid stimulating hormone (Table 1). These changes indicate the presence of a subclinical hypothyroidism (SH) with tuberculosis with concomitant diabetes mellitus and structural disorders of the thyroid gland by the type of autoimmune thyroiditis. There were no deviations from the norm at the initial level of antibodies to thyroglobulin in both groups. However, a high lev-

Table 1

The results of the study of the serum level of selenium and the hormonal profile in tuberculosis patients with concomitant diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism

Groups of patients	Observation group (n=30)		Control (n=30)	
	Before treatment	2 months later	Before treatment	2 months later
T_4 free (pmol/l)	8,60 ± 1,69	12,45 ± 1,58*	8,24 ± 1,71	6,87± 1,67#
TSH (IU/ml)	4,57 ± 0,91	2,28 ± 0,78*	4,51 ± 0,87	4,82 ± 0,91#
Antibodies to TG (U/ml)	8,67 ± 5,56	8,34 ± 5,66	8,15 ± 5,62	8,56 ± 5,34
Antibodies to TPO (U/ml)	136,16±8,96	34,54±8,27*	140,54±8,79	142,32±8,04#
Selenium (μ/ml)	58,23±6,54	108,42±8,12*	60,31±7,50	62,20±5,46#

Note:* – a reliable difference în indicators between groups (p≤0,5); # – a reliable difference în indicators before and 2 months later (p≤0,5).

el of antibodies was recorded to thyroperoxidase in groups of patients with tuberculosis with concomitant diabetes and AIT with SH before the treatment began. Thus, the identified changes correspond to the autoimmune thyroid in these patients not only on the basis of a specific change in echograms, but also on the basis of both a hormonal criterion (subclinical hypothyroidism, most often accompanying autoimmune thyroiditis in the deployed stage) and on the basis of an immunological criterion (an increase in antibodies to TPO). in the serum of patients of both groups with lung tuberculosis with concomitant diabetes and autoimmune thyroiditis, a reduced selenium level was installed (*Table 1*).

At the end of the intensive therapy phase with the inclusion of sodium selenite in the observation group, the level of selenium level is noted: from (58.23 ± 6.54) μg / ml to (108.42 ± 8.12) μg / ml; Free thyroxine levels: from (8.60 ± 1.69) PMOL / L to (12.45 ± 1.58) PMOL / L and thyroid stimulating hormone from (4.37 ± 0.91) MCED / ml to (2.28 ± 0.78) MCED / ml, as well as decreased to the permissible values of the antibody titer to thyroperoxidase from (136.16 ± 8.96) un / ml to (34.54 ± 8.27) U / ml. in this case, a low level of selenium remains in the comparison group: (60.31 ± 7.50) μg / ml and (62.20 ± 5.4) μg / ml and against the background of chemotherapy there is a further decrease in the level of free thyroxine compared to the initial level (8.24 ± 1.71) PMOL / L TO (6.87 ± 1.67 PMOL / L), still there is a high level of thyroid stimulating hormone (4.51 ± 0.87) MCED / ml and (4.82 ± 0.91) MCED / ml. Thus, the appointment of sodium selenite for 2 months leads to normalization of the selenium level in patients with tuberculosis against the background of endocrine pathology and restores disturbed thyroid homeostasis.

The results of the study of immunological indexes in tuberculosis patients with concomitant diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism are present in table 2.

The study of the immune system reveals deviations in the parameters of initial cellular immunity in both groups. 2 months later in the observation group, has been receiving selenite sodium there was a significant increase of leukocytes, mononuclear cells and pan-lymphocytes ($CD3^+$) in comparison with the control. The levels of the subpopulations of T-helpers ($CD4^+$) and IRI also were increased in patients of observation group. (*Table 2*). The levels of immunoglobulins G, A and M were increased to the end of intensive phase in observation group compared with the control.

In TB patients with DM+AIT of observation group, the level of TNF-α increased more than twice after receiving selenite sodium. The level of INT-γ increased in 2.3 times more in observation group when compared with control group. The content of IL-2 in the systemic blood flow of TB/DM patients of observation group increased of 2.5 times compared with the control.

Level of IL-4 in TB patients with DM and AIT and SH of observation group decreased compared with the control group.

Discussion. Thus, the results of the study demonstrate an improving change in all branches of immunity in tuberculosis patients with DM and AIT with SH after 2 months receiving of selenite sodium. Intensifying of the immunity were accompanied by stimulation of thyroid function under the influence of selenite sodium. So, selenite stimulates both humoral

Table 2

The results of the study of immunological indexes în tuberculosis patients with concomitant diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism

Groups	Observation group (n=30)		Control group (n=30)	
	Before treatment	2 months later	Before treatment	2 months later
Leucocytes,$10^{9/l}$	5,34 ±0,82	7, 78± 0,92	5,67 ±0,69	5,65 ±0,55
Monocytes,%	31,45±3,21	41,32± 2,54	32,05±2,98	33,45±2,76
$CD3^+$	43,27±2,89	58,43± 3,3	44,56±2,44	45,23±2,89*
CD4+	25,35±2,76	35,87±3,8	26,23±2,45	26,33±2,65*
$CD8^+$	16,32±1,92	18,66±1,78	17,73±1,43	17,35±1,47
IRI	1,37±1,78	1,92±1,87	1,48±1,65	1,52±1,45
$CD19^+$	13,38±2,84	18,76±1,59	14,83±2,48	14,33±2,43
NK-cells($CD16^+$)	14,83±2,72	19, 89±1,76	14,83±2,72	16,45±2,65
IgG	1,51±0,42	4,67±1,08	1,98±0,23	1,71±0,44*
IgM	0,52±0,52	2,05±1,51	0,65±0,87	0,87±0,45*
IgA	14,78±1,82	20,23±1,61	15,23±1,82	15,67±1,78*
TNF-α (pmol/ml)	27.88 ±14.27	60.44 ±15,01	28.56 ±13.99	28.54 ±14.89*
INT-γ (pmol/ml)	2.33 ± 0.18	4.98 ± 0.54	2.67 ± 0.96	2.54 ± 0.84*
IL-2 (pmol/ml)	3.12 ± 0,50	7.09± 0.89	3.65 ± 0,81	3.21 ± 0,50*
IL-6 (pmol/ml)	14.89±1.18	39.66±1.44	15.32±1.18	15.21±1.81*
IL-4 (pmol/ml)	0.070±0,009	0.011±0,003	0.078±0,008	0.073±0,007*

Note: * – a reliable t difference în indicators between groups ($p < 0.05$).

and cellular immunity by restoring thyroid function. These results, as well as data of the effect of administration of thyroid hormone in vivo and in vitro, indicate an important role of thyroid hormones in modulating the activity of natural killer cells. The results are corresponding with other studies. [3,9], showing a positive association of thyroid hormone concentration with inflammatory markers activated by T-cells, NK-interleukin-6 expression by activated monocytes, and a higher density of interleukin-2 receptors in T cells and thus shedding light on the mechanisms by which the endocrine system is able to influence the severity of immunity.

Conclusions

1. In tuberculosis patients with diabetes and AIT with subclinical hypothyroidism initially low serum level of selenium was marked.

2. Selenite sodium in taken with 200 μ every day during 2 months normalized serum level of selenium and restored thyroid function

3. The indexes of both branches of the immunity improved by administration of selenite sodium during 2 months.

4. Selenite sodium could be recommended for concomitant therapy in TB patients with DM and AIT after examination of serum level of selenium and thyroid state.

References

1. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y. et al *The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review* Tuberculosis, lung diseases, HIV infection, 2016; 27 (4): 66-79.

2.Cherenco S.O. Matvyeyeva S.L. *Correlations between clinical running of tuberculosis, thyroid function and some cytokines* Ukr. pulm. journal, 2011; 2: 35-8.

3. Hodkinson C.F., Simson E.E.A., Beattie J.H. et al. *Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years* Endocrinol., 2009; 202: 55-63.

4. Huong Z.,Rose A.H., Hoffman P.R. *The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities* Antioxidants & Redox Signaling, 2012; 16 (7): 705-743.

5. Hussain M.J., Ahmed W., Nasir M. et al *Immune modulatory and antioxidative effect of selenium against pulmonary tuberculosis Pak.* J. Pharm. Sci Supplementary, 2019; 32 (2): 779-784.

6. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. *Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies* Internat. Journal of Clin. Practice, 2010; 64: 1130-9.

7. Matvyeyeva S.L. *Influence of functional state of thyroid on the indexes of the immunity of tuberculosis patients* Tuberculosis, lung diseases, HIV infection, 2016; 25(2): 40-3.

8. Stuss M., Michalska-Kasiczok M., Sewerynek E. *The role of selenium in thyroid gland pathphisiology* Endokrinologia Polska, 2017; 68(4): 440-46.

9. Stagi S, Azzari C., Bindi G. et al. *Undetectable serum IgA and low IgM concentrations in children with congenital hypothyroidism* Clin. Immunol, 2005; 116: 94-8.

10. Tomer Y., Menconi F. *Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection* Thyroid, 2009; 19: 99-102.

11.Van Zuuren E.J., Albusta A.Y., Fedorowicz Z., Carter B., Pijl H. *Selenium supplementation for hashimoto's thyroiditis: Summary of a cochrane systematic review* Eur. Thyroid J. 2014;3:25–31.

CZU: 612.014:616.24–002.5+578.834.1COVID-19
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.13

PARTICULARITĂȚI ALE REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE, PRODUCERII DE OXID NITRIC ȘI A METABOLIȚILOR LUI LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA COVID-19

Serghei GHINDA[1]., dr. hab. în șt. med., prof. cercet.**,**
Elena TUDOR[1], dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM, **Tatiana OSIPOV**[2],
Valentina CHIROȘCA[1], dr. în șt. biol., conf. cercet., **Valeriana PANTEA**[2],
Zinaida CIOBANU[1], **Galina CRIVENCO**[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,
Valentin GUDUMAC[2], dr. hab. în șt. med., prof. univer.

[1]ISMP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, R. Moldova,
[2] IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, R. Moldova

e-mail: ginda-sergei@mail.ru

Rezumat

Studiul a inclus 24 de pacienți, care au constituit lotul de bază – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 și lotul de control – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară. S-a studiat formula leucocitară, conținutul de limfocite CD3, CD4, CD8, conținutul de NO_2^-+NO_3^- total și metaboliții săi. Rezultatele obținute au demonstrat, că la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu COVID-19 se determină o scădere pronunțată a limfocitelor și o deplasare nesemnificativă a formulei leucocitare spre stânga, Conținutul limfocitelor scad datorită limfocitelor CD3 și subpopulației acestora de limfocite CD4 (helper). Indicele de imunoreglare CD4/CD8 demonstrează stimularea rectivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și depresie a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19 și o suprimare pronunțată a producției conținutului de NO_2^- + NO_3^- total – și metaboliții săi (NO_2^- și NO_3^-).

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, COVID-19, imunologie, biochimie.

Summary. Particularities of immunological reactivity, nitric oxide and its metabolities production in patients with pulmonary tuberculosis in association with COVID-19 infection

The study included 24 patients, which formed the baseline group – 12 patients with pulmonary tuberculosis in combination with COVID-19 infection and the control group – 12 patients with pulmonary tuberculosis. There were studied the leukocyte formula, the content of CD3, CD4, CD8 lymphocytes, the content of NO_2^-+NO_3^- total and its metabolites. The obtained results showed that in patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 there is a pronounced decrease of lymphocytes and an unexpressed shift of the leukocyte formula to the left. The lymphocyte content decreases due to CD3 lymphocytes and their subpopulation of CD4 (helper) lymphocytes. The CD4/CD8 immunoregulatory index demonstrates a stimulation of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis and depression of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis in combination with COVID-19 infection and a pronounced suppression of the production content of NO_2^-+NO_3^- total and its metabolites (NO_2^- and NO_3^-).

Key-words: pulmonary tuberculosis, COVID-19, immunology, biochemistry.

Резюме. Особенности иммунологической реактивности, продукции оксида азота и его метаболитов у больных с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19

В исследование включены 24 больных, которые составили основную группу – 12 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19 и контрольную группу – 12 пациентов с туберкулезом легких. У больных определяли лейкоформулу, содержание CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, состояние реакций адаптации и содержание суммарного NO_2^-+NO_3^- и его метаболитов. Проведенное исследование показало, что у больных с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19 характерно выраженное снижение лимфоцитов и не выраженный сдвиг лейкоформулы влево. Содержание лимфоцитов снижается за счет фракции CD3 лимфоцитов и ее субпопуляции CD4 лимфоцитов (хелперов). Иммунорегуляционный индекс CD4/CD8 показывает наличие у больных туберкулезом легких стимуляции, а у больных с сочетанием туберкулеза легких и COVID-19 депрессии иммунологической реактивности и выраженное подавление продукции суммарного содержания NO_2^- + NO_3^- и его метаболитов (NO_2^- и NO_3^-).

Ключевые слова: туберкулез легких, COVID-19, иммунология, биохимия.

Introducere. Oxidul nitric (NO) este un participant universal la procesele de reglare din celulă. Rolul NO este foarte divers – de la un modulator endogen al funcției respiratorii la un mediator pro-inflamator și imunomodulator în diferite condiții fiziologice. NO influențează starea hemodinamicii centrale și a microcirculației, starea permeabilității vasculare și determină, în mare măsură, gradul de protecție antiagregant**ă** plachetară, are efect antimicrobian și vasodilatator [13, 1, 10].

Datele din literatura de specialitate privind includerea concentrației plasmatice de NO într-o serie de manifestări caracteristice ale răspunsului inflamator sistemic în condiții patologice ale genezei infecțioase, în special, tuberculoza pulmonară, sunt contradictorii [13]. Deoarece oxidul nitric modulează direct sau indirect răspunsul inflamator și joacă, de asemenea, un rol important în percepția durerii, există un interes tot mai mare în determinarea rolului NO în patogeneza inflamației cronice [12, 14, 9].

Deficitul de NO favorizează multiplicarea agenților patogeni atât în țesuturi, cât și intracelular, ceea ce este însoțit de o agravare a procesului infecțios și poate contribui la cronicizarea acestuia. În același timp, supragenerarea NO în macro- și microfage poate provoca apoptoză și necroză atât a celulelor producătoare de NO în sine, cât și a celulelor din jur. Cu stimularea și supraproducția de NO, se realizează efectul său proinflamator și crește permeabilitatea vasculară. Conform rezultatelor unui studiu, tuberculoza pulmonară rezistentă la medicamente a fost însoțită de afectări multidirecționale ale producției de NO de către celulele mononucleare din sângele periferic în diferite forme clinice [13].

Oxidul nitric la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și fibro-cavitară au corelat cu markerii clasici ai răspunsului inflamator sistemic, ceea ce ne permite să considerăm oxidul nitric ca parte integrantă a răspunsului inflamator cu o posibilă evaluare în dinamic a prognosticului cursului leziunilor specific [12]. Alți autori [12, 15] în analiza corelației nu au stabilit o relație între nivelul metaboliților NO fie cu indicatorii testului general de sânge, fie cu markeri biochimici ai sindromului de răspuns inflamator sistemic, deși scade evident pe măsură ce se agravează evoluția bolii.

Afectarea pulmonară este principala cauză atât a severității evoluției bolii, cât și a deceselor prin infecția COVID-19 [7, 8]. Astfel, în legătură cu raspîndirea continuă a pandemiei cauzată de virusul SARS-CoV-2, studiera particularităților reactivității imunologice și a producției de oxid nitric și a metaboliților oxidului nitric are o mare importanță.

Obiectiv. Studierea particularităților reactivității imunologice ***și*** a conținutului de NO_2^-+NO_3^- total și metaboliții săi (NO_2^- și NO_3^-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 24 de pacienți, dintre care, lotul de bază – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 și lotul de control – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară. Selecția cazurilor a fost efectuată prin metoda perechilor. Pentru controlul de laborator au fost examinate persoane sănătoase. Limfocitele CD3, CD4, CD8 s-au determinat după metoda Flow Cytometrie (Partec PAS I). Conținutul de NO_2^-+NO_3^- total și metaboliții săi (NO_2^-, NO_3^-) s-a determinat după metoda descrisă de Giustarini D. și colab., (2008), modificată de către Gudumac V. [2, 3].

Datele obținute au fost procesate utilizând programul Statistica (testul „t” Student, variația alternativă ș.a.).

Rezultate și discuții. În fiecare dintre loturile studiate au fost câte 4 femei și câte 8 bărbați, dintre care, 10 pacienți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și doi pacienți cu tuberculoză pulmonară diseminată în fiecare lot. Vârsta medie a pacienților cu tuberculoză a fost de 40,3±3,33 ani, și la pacienții cu de tuberculoză în asociere cu infecția COVID-19 – 39,2±3,68 ani.

Tabelul 1

Indicatorii formulei leucocitare la examinaţi

Variabilă	Sănătoşi (n-100)	TB (n-12)	TB-COVID-19 (n-12)
Leucocite (x10^9/l)	6,0±0,23	8,0±0,68□	8,8±1,07□
N.segmentate (%)	65,3±0,33	57,5±3,12□	66,2±3,68
N.nesegmentate (%)	1,8±0,11	0,57±0,21□	3,21±1,13●
Eozinofile (%)	1,8±0,10	4,1±0,93□	2,4±0,91
Limfocite (%)	25,6±0,39	28,3±2,01●	19,9±2,79□
Monocite (%)	5,4±0,23	9,3±1,24□	7,8±1,51

□ – *diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi*
● – *diferenţă semnificativă între loturile de bolnavi*

Conţinutul de leucocite în ambele loturi de pacienţi a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase (p <0,05 în ambele loturi) (tab.1). Nivelul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai scăzut la pacienţii cu tuberculoză pulmonară faţă la persoanele sănătoase (p <0,05). Nivelul de neutrofile nesegmentate, de asemenea a fost semnificativ mai scăzut la pacienţii cu tuberculoză în comparaţie cu persoanele sănătoase (p <0,001) şi semnificativ mai scăzut comparativ cu pacienţii cu tuberculoză în asociere cu infecţia COVID-19 (p <0,05). Conţinutul de eozinofile la pacienţii cu tuberculoză a fost mai înalt în comparaţie cu persoanele sănătoase (p <0,05). Nivelul de limfocite la pacienţii cu co-infecţia TB/COVID-19 a fost semnificativ mai scăzut în comparaţie cu persoanele sănătoase (p<0,05) şi semnificativ mai scăzut comparative cu pacienţii cu tuberculoză pulmonară (p <0,05). Conţinutul de monocite la pacienţii cu tuberculoză pulmonară a fost semnificativ mai înalt comparative cu persoanele sănătoase (p<0,01). Astfel, pentru co-infecţia TB/COVID-19 este caracteristică o scădere pronunţată a nivelului de limfocite şi o deplasare nesemnificativă a formulei leucocitare spre stânga.

Datele obţinute sunt confirmate de datele autorilor Liu Y, 2020, Shi Y, 2020, care consideră că manifestarea cheie a activării imunităţii înnăscute în infecţia COVID-19 este creşterea numărului total de neutrofile, iar limfocitopenia este caracteristic pentru forma severă de evoluţie a infecţiei COVID-19 [5, 6].

Conţinutul limfocitelor CD3 la pacienţii cu tuberculoză pulmonară nu s-a diferenţiat faţă de persoanele sănătoase, la pacienţii cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecţia COVID-19 conţinutul limfocitelor CD3 este semnificativ scăzut în comparaţie cu cei sănătoşi (p<0,001) şi în comparaţie cu pacienţii cu tuberculoză pulmonară (p<0,001) (tab. 2). Conţinutul de limfocite CD4 (helper) la pacienţii cu tuberculoză pulmonară este nesemnificativ mai înalt în comparaţie cu persoanele sănătoase. Conţinutul de limfocite CD4 (helper) la pacienţii cu tuberculoză asociată cu infecţia COVID-19 a fost semnificativ mai scăzut (p<0,01) decât la persoanele sănătoase şi pacienţii cu tuberculoză pulmonară (p<0,01). Conţinutul de limfocite CD8 (supresoare) la pacienţii cu tuberculoză a fost mai scăzut în comparaţie cu persoanele sănătoase (p<0,001), iar conţinutul de limfocite CD8 (supresoare) la pacienţii cu tuberculoză în asociere cu infecţia COVID-19 a fost semnificativ mai înalt (p<0,001) decât la cei sănătoşi şi semnificativ mai înalt comparativ cu pacienţii cu tuberculoză pulmonară (p<0,001). Indicele imunoreglator CD4/CD8 la pacienţii cu tuberculoză pulmonară creşte semnificativ (p<0,05) spre stimulare a reactivităţii imunologice, iar la pacienţii cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecţia COVID-19 scade semnificativ, comparativ cu pacienţii cu tuberculoză pulmonară, spre depresie a reactivităţii imunologice (p<0,05). Astfel, conţinutul de limfo-

Tabelul 2.

Conţinutul limfocitelor CD3, CD4, CD8 şi raportul CD4/CD8 la examinaţi

Variabilă	Sănătoşi (n-100)	TB (n-12)	TB+C-19 (n-12)
CD3 (%)	67,4±0,53	68,7±2,66●	48,4±3,17□
CD4 (%)	38,3±0,59	44,3±3,04●	30,7±2,19□
CD8 (%)	29,6±0,75	20,0±1,76●	31,2±2,34□
CD4/CD8 (u.c.)	1,32±0,038	2,57±0,038	1,10±0,140

□ – *diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi*
● – *diferenţă semnificativă între loturile de bolnavi*

Tabelul 3

Producția de oxid de azot și metaboliții săi la examinați

	Sănătoși (n-19)	TB (n-11)	TB+C-19 (n-12)
NO_2^-+NO_3^- total (μM/L)	79,2±4,04	74,2±3,93●	56,6±3,40□
NO_2^- (μM/L)	58,4±2,24	57,5±1,90●	45,1±3,19□
NO_3^- (μM/L)	18,0±2,47	17,6±2,81●	11,5±1,00□
Raport NO_2^-/NO_3^- (un. conv.)	4,2±0,55	3,9±0,52	4,3±0,59

□ – *diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi*

● – *diferenţă semnificativă între loturile de bolnavi*

cite este redus datorită fracției de limfocite CD3 și a subpopulației sale de limfocite CD4 (helper). Indicele imunoreglator CD4/CD8 demonstrează prezența stimulării reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și depresia reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19.

Datele obţinute coincid cu datele din literatură, care relatează că dezvoltarea unei infecții asociate cu virusul SARS-CoV-2 este însoțită de o activare excesivă a imunității celulare, dovadă fiind o creștere bruscă a nivelului de reprezentativitate a celulelor, HLA-DR și CD38, pe fonul unei scăderi semnificative a populației de celule CD4+ din sângele periferic al pacienților [4].

În rezultatul studierii producției de oxid nitric și metaboliții săi (tab.3) la pacienții examinați s-a determinat că conținutul de NO_2^-+NO_3^- total la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost nesemnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase, și la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 s-a observat o scădere pronunțată a nivelului de oxidului nitric ($p<0,001$) în comparaţie cu persoanele sănătoase, și pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p<0,05$). Datele din literatură, de asemenea, constată o scădere a producției de NO_2^-+NO_3^- total în sânge la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă – 81,00±8,73 μM/L, în comparație cu persoanele sănătoase – 90,8±22,1 μM/L ($p<0,02$). Modificările metaboliților oxidului nitric (NO_2^- și NO_3^-) s-au modificat cu aceeași regularitate ca și conținutul de NO_2^-+NO_3^- total [12].

Kaminskaya G.O. și al., (2012), de asemenea, au remarcat, la pacienții cu tuberculoză pulmonară nivel de NO scăzut, însă o scădere semnificativă s-a determinat la pacienții cu formă cronică a tuberculozei pulmonare (48,2 ± 1, 3 μM / L față de limitele normei 52,2 ± 1,5 μM / L ($p <0,05$)) [15].

Concluzie

La pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 s-a determinat o scădere pronunțată a nivelului de limfocite și deplasare nesemnificativă a formulei leucocitare spre stângă. Conținutul de limfocite scade datorită fracției de limfocite CD3 și a subpopulației sale de limfocite CD4 (helper). Indicele imunoreglator CD4/CD8 demontrează prezența stimulării reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și depresie a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19 și supresie pronunțată a producției de NO_2^-+NO_3^- total și a metaboliților săi (NO_2^- și NO_3^-).

Publicație realizată în cadrul Ofertei de soluții, proiectul cu cifrul 20.70086.17/COV.

Bibliografie

1. Butov D. O., Kuzhko M. M., Kalmykova I. M. et al. *Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or w ithout MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy*. Int. J. Mycobacteriol. 2014, № 3, p. 139-143.

2. Daniela Giustarini, Ranieri Rossi, Aldo Milzani, and Isabella Dalle-Donne. *Nitrite and Nitrate Measurement by Griess Reagent in Human Plasma: Evaluation of Interferences and Standardization.* Methods in Enzymology, Volume 440 # 2008 Elsevier Inc. ISSN 0076-6879, DOI: 10.1016/S0076-6879(07)00823-3.

3. Gudumac V. *Investigaţii biochimice*. Elaborare metodică. Elena-VI, editor. Chișinău; 2010.

4. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19.* Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020 Mar 5. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.

5. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. *Clinical and biochemical indexes from 2019-n CoV infected patients linked to viral loads andlung injury.* Sci China Life Sci. 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.

6. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. *COVID-19 infection: the perspectives on immune responses.* Cell Death Differ. 2020;10.1038/s41418-020-0530-3. doi:10.1038/s41418-020-0530-3.

7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory dis-*

tress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

8. Абатуров О.Є., Агафонова О.О., Кривуша О.Л., Нікуліна А.О. *Патогенез COVID-19.* Здоров'я дитини, 2020;15(2):133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598

9. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г. *Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких.* Врач. 2012, № 2, с. 24-28.

10. Афанасьева А. Н., Одинцова И. Н., Удут В. В. *Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия.* Анестезиол. и реаниматол. 2007, № 4, с. 67-71.

11. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. *Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению.* БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;20(1):6–20. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20

12. Дьякова М.Е., Алексеева Н.П., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Петрищев Н.Н., Яблонский П.К. *Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса.* Туберкулез и болезни легких. 2017;95(2):45-50. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50

13. Земляная Н. А. *Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.* Автореф. дисс. на соискание ученой степени к. м. н., Томск, 2007, 24 с.

14. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. *Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования.* Туб. и болезни легких. 2013, № 2, с. 42-47.

15. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. *Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких.* Вестник Российской Академии Медицинских Наук. Том 67, № 11 (2012), с. 29-33.

UDC: 575:616.24–002.5(624)
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.14

NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED MACROPHAGE PROTEIN-1 GENE POLYMORPHISMS AND GENETIC SUSCEPTIBILITY TO PULMONARY TUBERCULOSIS IN SUDANESE PATIENTS

Hamdan Zaki HAMDAN[1], MBBS, associate professor,
Yousif Omer ELGAILI[1,2], MD, FCCP, associate professor,
Waleed Abd Alrazig DOSOGI[3], MBBS, MSC, associate professor

[1]Al-neelain University, Khartoum, Sudan,
[2]Al-shaab teaching Hospital, Khartoum, Sudan,
[3]University of Kassala, Kassala, Sudan

e-mail: Omerlhg1@gmail.com

Summary

Genetic susceptibility to tuberculosis has been investigated worldwide, however a few studies conducted in Sudanese patients. Polymorphisms in *NRAMP1* have shown an important association with susceptibility to tuberculosis and progression to active disease. However, whether there is an association of these polymorphisms with pulmonary tuberculosis among Sudanese patients is not investigated yet. The aim of this study was to determine the association of *NRAMP1* polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Sudanese subjects with pulmonary tuberculosis. A case–controls study (100 in each arm) was conducted at Al-Shaab Teaching Hospital in Khartoum, Sudan during the period of March through September 2017. Genotyping for *NRAMP1* (rs3731865) *INTR4* and (rs17235409) *D543N* was done by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP).There was no significant difference in the mean± SD of the age and body mass index (BMI) between the cases (tuberculosis) and the controls [37.7 ± 4.1 vs. 35.9 ± 3.9 years; *P*=0.702] and [24.6 ± 1.9 vs. 24.7 ± 2.1; *P*=0.444], respectively. None of the genotype frequencies investigated in the two polymorphisms were associated with the development of pulmonary tuberculosis. There was a significant association with the development of tuberculosis with illiteracy *P*=<0.001. Gene polymorphisms of *NRAMP1* (rs3731865) *INTR4* and (rs17235409) *D543N* were not associated with pulmonary tuberculosis development in this setting. Further study is needed with larger sample size and different design and settings. Increase public awareness about tuberculosis infections and specially in those who are illiterate.

Key-words: genetic susceptibility, tuberculosis, NRAMP1 polymorphisms.

Rezumat. Polimorfismele genei proteinei macrofage-1 asociate rezistenței naturale și susceptibilitatea genetică la tuberculoza pulmonară la pacienții sudanezi

Susceptibilitatea genetică la tuberculoză a fost investigată la nivel mondial, cu toate acestea, câteva studii au fost efectuate la pacienți sudanezi. Polimorfismele NRAMP1 au arătat o asociere importantă cu predispunerea la tuberculoză și progresia către boala activă. Cu toate acestea, nu a fost încă investigat dacă există o asociere a acestor polimorfisme cu tuberculoza pulmonară la pacienții sudanezi. Scopul acestui studiu a fost de a determina asocierea polimorfismelor NRAMP1 cu dezvoltarea tuberculozei pulmonare la subiecții sudanezi cu tuberculoză pulmonară. Un studiu de caz-control (100 în fiecare lot) a fost realizat la Spitalul de predare Al-Shaab din Khartoum, Sudan, în perioada martie-septembrie 2017. Genotiparea pentru NRAMP1 (rs3731865) INTR4 și (rs17235409) D543N a fost realizată prin reacţia de polimerizare în lanţ- polimorfismul de lungime a fragmentului de restricție (PCR-RFLP). Nu a existat nici o diferență semnificativă cu privire la vârsta, indexul masei corpului (IMC) între cazuri (tuberculoza) și control [37,7±4,1 vs. 35,9±3,9 ani; *P*=0,702] și [24,6±1,9 vs. 24,7±2,1; *P*=0,444], respectiv. Niciuna dintre frecvențele genotipului cercetate în cele două polimorfisme nu a fost asociată cu dezvoltarea tuberculozei pulmonare. A existat o asociere semnificativă cu dezvoltarea tuberculozei cu analfabetism *P*=<0,001. Polimorfismele genei NRAMP1 (rs3731865) INTR4 și (rs17235409) D543N nu au fost asociate cu dezvoltarea tuberculozei pulmonare în acest studiu. Este necesar un studiu suplimentar cu dimensiuni mai mari ale eșantionului și diferite concepții și setări. A crește gradul de conștientizare a publicului cu privire la infecțiile cu tuberculoză și în special la cei analfabeți.

Cuvinte-cheie: predispunere genetică, tuberculoză, polimorfismele NRAMP1.

Резюме. Полиморфизмы гена макрофагального белка-1, ассоциированного с естественной резистентностью и генетическая предрасположенность к туберкулезу легких у суданских пациентов

Генетическая предрасположенность к туберкулезу изучалась на мировом уровне. Тем не менее, есть ли связь этих полиморфизмов с туберкулезом легких среди суданских пациентов еще не исследовалось. Целью исследования явилось определение связи полиморфизмов NRAMP1 с развитием туберкулеза легких у пациентов с туберкулезом легких из Судана. Изучение случай-контроль (по 100 в каждой группе) было проведено на базе Учебной больницы Аль-Шааб из Хартум, Судан с марта по сентябрь 1917. Генотипирование для NRAMP1 (rs 3731865) INTR4 и (rs17235409) D543N было выполнено с помощью полимеразной цепной реакцией полиморфизма длины рестриктивного фрагмента (PCR-RFLP). Не выявлено значительных различий относительно возраста и индекса массы тела (IMC) в основной (туберкулез) и контрольной группы [[37.7±4.1 против 35.9±3.9 лет; P=0,702] соответственно. Ни у одной из частот генотипа в двух исследованных полиморфизмах не установлена связь с развитием туберкулеза легких. Связь с развитием туберкулеза была с вероятностью ошибки P=<0,001. Полиморфизмы гена NRAMO1(rs3731865) INTR4 и (rs17235409) D543N не были связаны с развитием туберкулеза легких в данном исследовании. Есть необходимость дальнейших исследований на обширном материале с адекватными дизайном и интерпретацией. Повышать осведомленность общественности о туберкулезных инфекциях, особенно среди неграмотных.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, туберкулез, полиморфизмы NRAMP1.

Introduction. Tuberculosis (TB) is a worldwide problem caused by *Mycobacterium tuberculosis ,* Globally, in 2016 there were an estimated 10 million incident cases of TB and 1.6 million deaths (1) . From other prospective, in Sudan as reported by WHO, the rate of TB are 77 cases per 100,000 of the populations with a mortality rate of 12 per 100,000.

TB infects almost one third of the world population who share the same environmental and nutritional factors, out of them only 10% develop overt clinical tuberculosis (2,3). This observation supports the claims of principal involvement of host genetic factor_ mainly the genes controlling the innate and adaptive immunity_ in development of tuberculosis diseases (4).

The assumption of genetic susceptibility to TB has been raised by numerous researchers, one of them observe the variation in outcome seen in 251 infants after exposure to same dose of a virulent strain of *M. tuberculosis* instead of BCG vaccine. Surprisingly, 47 out of these 251 infants did not develop clinical disease, 77 were died, and 127 had a radiological signs of TB (5). Furthermore, different vulnerability among various ethnicities (Black and white) has also been observed (6)clinical, and histopathological evidence suggests that black people are more susceptible to tuberculosis than are white people. The cellular basis of this putative susceptibility was investigated in vitro by comparing responses of blood-derived macrophages from black and white donors to experimental infection with virulent tubercle bacilli. Phagocytes from pairs of black and white donors were infected. The uptake and replication of the tubercle bacilli in these cells were measured by microscopic counts and by CFU counts of bacilli at 0, 4, and 7 days. The effects of donor serum, of 1,25-(OH. Moreover, since last century, twin studies underpin the genetic susceptibility to TB, and this claim has been supported by many researchers recently (7–9).

At the beginning of the 21st century, the molecular biology discipline witnesses an evolution in the techniques and facility that capable the molecular biologist as well as the clinician to explore the genome and investigate the link between infectious diseases severity and a genetic susceptibility. A candidate gene association study is one of these techniques, which currently are widely used approach to investigate the genetic susceptibility to communicable and non-communicable diseases. Candidate gene association study employs either a population – based case-control design or a family – based design. in former it investigates the relationship between TB and genetic markers by comparing genotype frequencies from unrelated patients and controls. While in later it makes use of pedigrees and evaluates the transmission of a marker allele from heterozygous parents to their affected children by using the transmission disequilibrium test (TDT) (10)several studies that have sought to show linkage with IDDM by testing for cosegregation in affected sib pairs have failed to find evidence for linkage. As means for identifying genes for complex diseases, both the association and the affected-sib-pairs approaches have limitations. It is well known that population association between a disease and a genetic marker can arise as an artifact of population structure, even in the absence of linkage. On the other hand, linkage studies with modest numbers of affected sib pairs may fail to detect linkage, especially if there is linkage heterogeneity. We consider an alternative method to test for linkage with a genetic marker when population association has been found. Using data from families with at least one affected child, we evaluate the transmission of the associated marker allele from a heterozygous parent to an affected offspring. This approach has been used by several investigators, but the statistical properties of the method as a test for linkage have not been investigated. in the present paper we describe the statistical basis for this \»transmission test for linkage disequilibrium\» (transmission/disequilibrium test [TDT]. Although, candidate gene association study has been overcome by the genome wide association studies (GWAS) but still some benefits are owing to candidate gene association studies which include, financially cost-effective and helpful especially on polymorphisms with low allele frequencies and most particularly in a disease such as TB, for which little GWAS data is available (10)several studies that have sought to show linkage with IDDM by testing for cosegregation in affected sib pairs have failed to find evidence for linkage. As means for identifying genes for complex diseases, both the association and the affected-sib-pairs approaches have limitations. It is well known that population association between a disease and a genetic marker can arise as an artifact of population structure, even in the absence of linkage. On the other hand, linkage studies with modest numbers of affected sib pairs may fail to detect linkage, especially if there is linkage heterogeneity. We consider an alternative method to test for linkage with a genetic marker when population association has been found. Using data from families with at least one affected child, we evaluate the transmission of the associated marker allele from a heterozygous parent to an affected offspring. This approach has been used by several investigators, but the statistical properties of the method as a test for linkage have not been investigated. in the present paper we describe the statistical basis for this \»transmission test for linkage disequilibrium\» (transmission/disequilibrium test [TDT].

NRAMP-1 gene is known as natural resistance-associated macrophage protein 1. It is encoded a trans-membrane protein in the macrophage by which converted to phagocytic vacuole after phagocytosis for a microbes (11). This gene is located in the chromosome number 2 and in the cytogenetic band q35 (12)Salmonella, and Leishmania is controlled in the mouse by a single gene on chromosome 1, designated Bcg, Ity, or Lsh. A candidate gene for Bcg, designated natural resistance-associated macrophage protein (Nramp. This protein is essential in early bactericidal activity of the macrophage. Other function reported and related to NRAMP1protein is that, it may act as a divalent cations transporter that withdraw an iron from inside the vacuole which is essential for the mycobacterium in the DNA replication process (13). According to its vital role in the patency of the macrophage function, it is considered as an important candidate gene for tuberculosis, which is eliminated primarily through macrophages.

Many polymorphisms has been reported in *NRAMP1* gene that is associated with pulmonary tuberculosis in West African, Chines and Greek populations (14–16)including mycobacteria. A case-control study was conducted in the Greek population to determine whether NRAMP1 polymorphisms affect the susceptibility to development of overt pulmonary tuberculosis. MATERIAL/METHODS NRAMP1 polymorphisms (3'UTR, D543N, INT4. *Mycobacterium tuberculosis* the causative agent of TB is an intracellular pathogen as *Leishmania donovani* a causative agent of visceral leishmaniasis. Both of them share the mechanisms by which the immune system tries to clear them out. Recently, there are some published reports linking visceral leishmaniasis to host genetic factor _ NRAMP1- in a selected Sudanese population (17,18)innate susceptibility to Leishmania donovani, the etiological agent of VL, is controlled by Slc11a1 (formerly Nramp1. in this study we will investigate the association of *NRAMP1* gene polymorphism namely D543N (rs17235409) and INT4G/C

(rs3731865) with the development of pulmonary tuberculosis in Sudanese patients.

Knowing the genetic susceptibility of shifting latent TB to develop overt clinical TB is of paramount importance for care-giver and health planner, as well as epidemiologist and doubtless researchers. Providing such data and information is necessary to underpin and promote the health services and prevention measures especially among those at risk. Therefore, this type of studies in TB field is highly recommended.

Problem statement

Tuberculosis is an airborne contagious disease caused by *M. tuberculosis* bacteria; it can affect any part of the body but mainly affects the lung. It is a disease of poverty with 95% mortality reported from the developing world. Sudan alone carries 11- 15% of the TB burden in the eastern Mediterranean region (EMRO). According to the World Bank data, the gross national income per capita is $1500 with almost 47% of the population below the poverty line (19). That's mean almost 50% of the population at risk of developing tuberculosis.

With the recent advances in molecular biology Knowing who at risk of developing tuberculosis based on genetic analysis of paramount importance for care giver and health planners. Such knowledge will lead the treatment choices and drug doses adjustments by what is known a personalized medicine.

Research question

Are there any genetic susceptibility between pulmonary tuberculosis and *NRAMP1* gene polymorphism D543N (rs17235409) and INT4G/C (rs3731865) among Sudanese patients?

Research hypothesis

Null hypothesis

There is no relationship between the *NRAMP1* gene polymorphism D543N (rs17235409) and INT-4G/C (rs3731865) and development of pulmonary tuberculosis.

Alternative hypothesis

There is a relationship between the *NRAMP1* gene polymorphism D543N (rs17235409) and INT-4G/C (rs3731865) and development of pulmonary tuberculosis.

Justification

Although TB has been studied for centuries, it is still responsible for more human deaths than any other single infectious disease. It was declared a global public health emergency by the WHO in 1993. The elucidation of the genetic control of susceptibility to TB is expected to provide new and more effective tools for prevention and control of this problematic disease. However, to date, this field has achieved limited success and many of the genes and mechanisms that determine susceptibility to tuberculosis still remain unidentified. The era of genetic susceptibility is more interesting in studying complex disease like diabetes and heart disease, which involved in clinical practice right now, while genetic susceptibility to tuberculosis is years far away from the clinical practice and epidemiological planning, so more research is needed to provide more insight to this terrible disease.

Objectives

1. To study association between single nucleotide gene polymorphisms of *NRAMP1* and susceptibility to pulmonary tuberculosis in Sudanese population.
2. To study the interaction between gene polymorphisms of *NRAMP1* and clinical severity of the disease.

Methodology

Study design: Facility based case–control study.

Study setting. The study conducted at Al-Shaab teaching hospital, Khartoum. Al-Shaab Teaching Hospital is a tertiary level hospital that considered as a reference Hospital for respiratory medicine and cardiology specialty. It is located in capital Khartoum just east to Khartoum Teaching Hospital and West of Dentistry Hospital.

Study population. The cases were patients with pulmonary tuberculosis who recruited from in-patient and out-patient clinic according to diagnostic criteria determined by the American Thoracic Society.

Inclusion criteria. The diagnostic criteria for the presence of TB disease were defined as the presence of at least one of the following:

(i) Clinical and radiological findings consistent with TB disease and positive sputum smears for acid fast bacilli.

(ii) Culture positivity of sputum or bronchial lavage.

Exclusion criteria. Any individuals including cases with active TB and controls had a history of severe pathologies, including HIV infection, cardiovascular disease, asthma or, atopy autoimmune diseases, and cancer will be excluded from the study. The inclusion criteria for the control group are the absence of acute or chronic pulmonary disease and a negative history for TB disease and proof of being healthy.

All cases and control undergo history taking followed by clinical examination. Informed signed consent obtained from cases as well as control.

Sample size calculation. The sample size was calculated with 1: 1 ratio for the cases and the controls and the difference in the proportions of polymorphism of the *NRAMP1* gene polymorphism between the cases and controls. It was assumed that *NRAMP1*

Table 1

Oligonucleotides and restriction enzymes used for detection of NRAMP1 and gene polymorphisms

Polymorphism	Primers pairs	Restriction Enzyme used	PCR-RFLP Fragments
NRAMP1 D543N (rs17235409)	**Forward** 5'-GCATCTCCCCAATTCATGGT -3 ' **Reverse** 5'- CAGGATAGAGTGGGACAGTT-3'	*AvaII*	1. (AA: 205 bp + 39 bp) 2. (GG: 244 bp) 3. (AG: 205bp, 39 bp, 244 bp)
NRAMP1 INT4G/C (rs3731865)	**Forward** 5'- CTCCCTGCCTCCTCACAGCTTCT -3 '**Reverse** 5'- TCTCACATGGGGCATCCCAAG -3 '	*BanII*	1. (GG: 247 bp) 2. (CC: 94 bp and 135 bp) 3. (CG: 247 bp, 135 bp and 94 bp)

would be in 12.0 % of the patients with tuberculosis and 3.0% in control group. This rate was assumed from previous report of the *NRAMP1* polymorphism in Sudanese patients with visceral leishmaniasis (17) innate susceptibility to Leishmania donovani, the etiological agent of VL, is controlled by Slc11a1 (formerly Nramp1. This would give the study at least 80% power and the difference of 0.05 at α level.

Sampling technique. Simple random sampling approach was used.

Methods of data collection. Data were collected by using structured questionnaire.

Study variables: This includes, age, gender, occupation, residency, level of education, number of lung lobe involvement.

DNA extraction. Five ml of venous blood collected and kept in EDTA containing tube. Genomic DNA were extracted immediately after collection of blood and stored in -20 degree until completing the sample size. DNA extracted from 300 µl buffy coats using of TB patients and controls using Wizard Genomic DNA Purification Kit, according to the manufacturer's instructions, and consequently quantified using Nano-drop spectrophotometer (UV–Visible Nano Drop 1000, Thermo Fisher Scientific Inc) and standardized to 50 ng/ µl.

Determination of polymorphisms and genotyping

Determination of the D543N G/A polymorphism (rs17235409)

The polymorphism investigated by Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism method (PCR-RFLP). Genomic DNA mixed with the primers (the forward primer: 5/-GCATCTCCCCAATTCATGGT-3/ and reverse primer: 5/-CAGGATAGAGTGGGACAGTT -3/). The final PCR products will be incubated with *Ava11* and separated on 2% agarose gels after staining with ethidium bromide. The allele A creates *Ava11* restriction site yielding two fragments of 205 and 39 bp, respectively. The allele G will be identified by the presence of a 244 bp undigested fragment.

Determination of the INT4G/C polymorphism (rs3731865).

The polymorphism in position INT4G/C gene investigated using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods. Briefly, Amplification will be perform in a final volume of total DNA extracted, after using the following primers (the forward primer 5/- CTCCCTGCCTCCTCACAGCTTCT -3/, and the reverse primer 5/- TCTCACATGGGGCATCCCAAG -3/). The final extension of the PCR product will subjected for restriction enzyme digestion, using the *Ban11* enzyme. The PCR products will incubate with *Ban11* and then separated on 2% agarose gels after staining with ethidium bromide. The allele C creates a *Ban11* restriction site yielding two fragments of 94 and 153 bp. The allele G will be identified by the presence of undigested PCR fragment 247 bp.

Statistical analysis

Data were entered in the computer using SPSS for windows version 13.0 and double checked before analysis. The associations between the allelic/ genotype frequencies and the clinical forms of the TB, as well as the odds ratio for the susceptibility to infection was obtained by the X^2 test. Mean (SD) differences between cases and controls were tested by using student t-test. A P-value <0.05 considered statistically significant.

Ethical approval

Ethical clearance was obtained from Al-Neelain University Ethics Review Board.

Results

In this study, 100 patients with pulmonary tuberculosis were enrolled and another 100 healthy subjects enrolled as controls. The overall male to female ratio was 2:1. The mean age ± SD and BMI± SD of the cases group versus controls was [37.7 ± 4.1 vs. 35.9 ± 3.9 years; P=0.702] and [24.6 ± 1.9 vs.

Table 2

Comparing the mean (SD) of the sociodemographic characteristics between patients with tuberculosis and the controls

Variables	Pulmonary tuberculosis (100)	Controls (100)	*P*-value
Age, year	37.7 (4.1)	35.9 (3.9)	0.702
Sex			0.443
Male	72 (72)	67 (67)	
Female	28 (28)	33 (33)	
Educational level			
Illiterate	47 (47)	17 (17)	<0.001
Primary	39 (39)	42 (42)	
Secondary	11 (11)	17 (17)	
University	3 (3)	23 (23)	
Body mass index, Kg/m^2	24.6 (1.9)	24.7(2.1)	0.444

24.7 ± 2.1 years; *P*=0.444], respectively table 2. A significant difference was observed between the cases and control groups regarding educational level. Illiteracy represent 47%. *P*=<0.001, about half of the study group did not receive any education. All of the study and control group reside in Khartoum state.

The genotyping for *NRAMP1 D543N* showed that, the frequency of AA was observed in 70% in cases group which is higher than 63% in controls, however this is not reach the statistical significance threshold and show [OR=1.37 (0.76-2.47); *P*= 0.295].While AG genotype was detected in 13% of the cases lower than 25% observed in controls group, [OR= 0.44 (0.214-0.938); *P*=0.330] which showed a protective effect for AG but not reach statistical significance. GG genotype was detected in 17% of the patients compared to only 12% in controls, the OR is not significant [OR= 1.50 (0.677 – 3.334), *P*=0.317]. The frequency of the allele A was found to be 76.5% among cases group while allele G was higher among cases group 57%, [OR=0.94 (0.59-1.49), *P*=0.815].

The genotyping for *NRAMP1 INT4G/C* showed that, the frequency of genotype GG observed in 74% of the cases group compared to 67% of the controls, however, the OR is not significant [OR= 0.71 (0.38-1.31); *P*=0.279]. The frequency of the GC heterozygote genotype was 23% in cases group compared to 13% in control group, the [OR= 1.99(0.94-4.21); P=0.069]. While frequency of the CC allele observed in 13% of the controls and 10% of the cases and [OR= 0.74(0.31-1.78); *P*=0.507]. The G allele is observed in 80.5% of the controls while the T allele observed in 21.5% of the cases, [OR= 0.88(0.54- 1.43); *P*= 0.620].

Discussion. The current study set out to answer the question; Are there any genetic susceptibility between pulmonary tuberculosis and *NRAMP1* gene polymorphism D543N (rs17235409) and INT4G/C



Figure 1. Distribution of sex among cases and controls

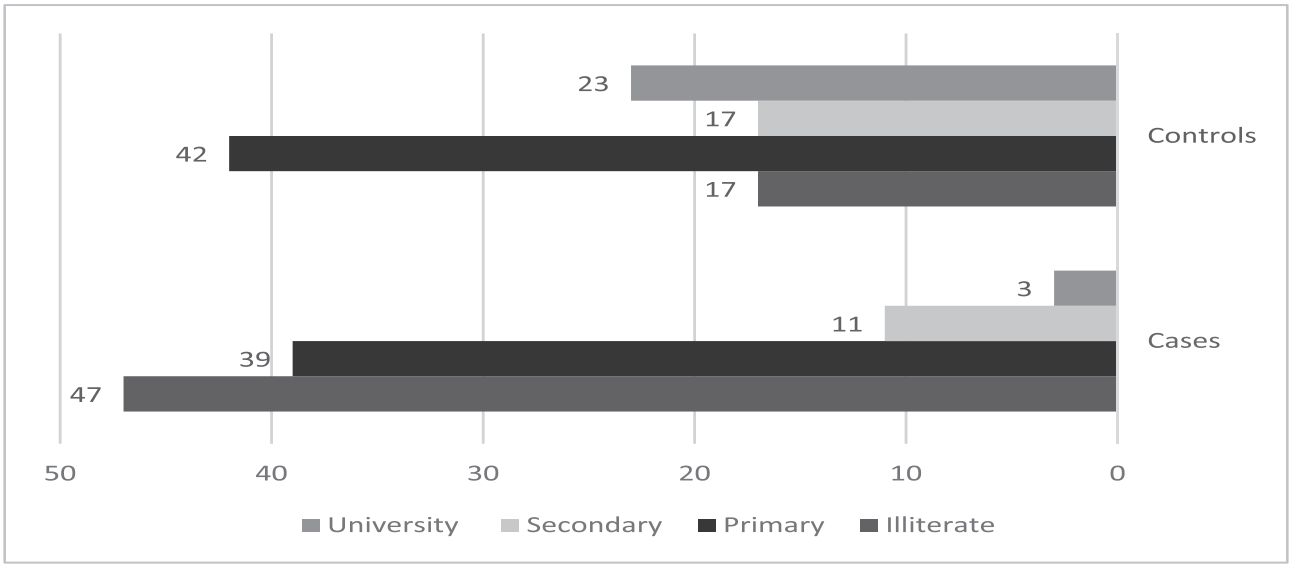


Figure 2. Educational Level among study group and control group

(rs3731865) among Sudanese patients? As we hypothesized that progression of TB infection from latent tuberculosis to clinical pulmonary tuberculosis have genetic susceptibility. This hypothesis is based on the previous documents that confirm the genetic susceptibility for visceral leishmaniasis _ an intra cellular parasite that share the same mechanism of pathogenesis with TB_ in Sudanese patients (17,18) innate susceptibility to Leishmania donovani, the etiological agent of VL, is controlled by Slc11a1 (formerly Nramp1.

The major finding of the current study is that no association were found between *NRAMP1* gene polymorphism D543N (rs17235409) and INT4G/C (rs3731865) and development of pulmonary tuberculosis. Our finding in line with other studies reported from Turkey, Brazil, Morocco and Japan (19-20). However, it is inconsistence with other studies reported from Gambia, Tunisia and China (21-22). One of the possible explanations for this inconsistency between these studies is that the genetic diversity among ethnicities could confer various genetic mechanisms underlying the TB susceptibility on the ethnic populations studied. Secondly; perhaps the development of clinical tuberculosis follows the polygenic pattern with involvement of more genes polymorphisms in genes encoding cytokines and proteins that involved in the immune response to tuberculosis like IL-10, TNF-α, interferon gamma (INF-γ) and others (23).

Thirdly, this is the first study report the frequency of *NRAMP1* gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis in Sudan. Other studies reported from Asian, American and population in west and north Africa. The disease susceptibility should be account carefully for the gene-gene interaction and gene-environment interaction (24). Fourthly, we enquiry the patients about diabetes and immune deficiency condition, however, we didn't investigate for diabetes which could be present without the knowledge of the patients. A previous report that

Table 3

Comparing the genotypes and alleles of *NRAMP1* D543N G/A (rs17235409) between patients with tuberculosis and the controls

Genotypes	Tuberculosis patients (100) N %	Controls (100) N %	OR (95% CI)	*P*-value
AA	70 70	63 63	1.37 (0.76-2.47)	0.295
AG	13 13	25 25	0.44 (0.214-1.938)	0.330
GG	17 17	12 12	1.50 (0.677-3.334)	0.317
Allele A	153 76.5	151 75.5	0.94 (0.59-1.49)	0.815
Allele G	47 23.5	49 24.5		

OR: Odds ratio

Table 4

Comparing the genotypes and alleles of *NRAMP1* INT4G/C (rs3731865) between patients with tuberculosis and the controls

Genotypes	Tuberculosis patients (100) N	%	Controls (100) N	%	OR (95% CI)	*P*-value
GG	74	74	67	67	0.71(0.38-1.31)	0.279
GC	23	23	13	13	1.99(0.94-4.21)	0.069
CC	10	10	13	13	0.74(0.31-1.78)	0.507
Allele G	157	78.5	161	80.5	0.88(0.54-1.43)	0.620
Allele C	43	21.5	39	19.5		

OR: Odds ratio

the undiagnosed type 2 diabetic patients in middle east region is almost 60% (25) Finally, our study sample is powered at 80% yet we feel it is relatively small. We though all these reasons can justify the current findings.

The *NRAMP1* gene has been extensively examined to determine its association with tuberculosis (26). It encodes a transmembrane protein that is exclusively expressed in macrophages and polymorphonuclear leukocytes. After phagocytosis, the NRAMP1 protein is rapidly recruited to the phagolysosomal membrane, where it mediates transport of iron and other cations. While iron is an essential mycobacterial nutrient, it is also required by the cell to generate reactive oxygen and nitrogen intermediates. Divalent cations are also essential cofactors for enzymes, such as superoxide dismutase and catalase, which neutralize the cytotoxic effects of the oxidative burst in macrophages (27). Taken together NRAMP1 activates microbicidal responses in the infected macrophage, and it is, therefore, important in the early innate response to mycobacterial infection. in addition, NRAMP1 has central pleiotropic effects on macrophage activation by activating a wide set of immune system related receptors and proteins that include CXC chemokine KC, interleukin-1β (IL-1β), inducible nitric oxide synthase (iNOS), major histocompatibility complex (MHC) class II molecules, tumor necrosis factor-α (TNFα), nitric oxide (NO) release, L-arginine flux, oxidative burst and tumoricidal as well as antimicrobial activity (28). This provide a rational for its involvement in genetic susceptibility to tuberculosis. From clinical point of view r, studies showed that *NRAMP1* gene polymorphism associated with clinical severity of pulmonary tuberculosis and development of Multi-drug resistance-tuberculosis (MDR) (29). Furthermore, *NRAMP1* gene polymorphism may cause multiple cavitary lesions in lungs and may associated with treatment failure (30). Another document relates the *NRAMP1* gene polymorphism with development of extra- pulmonary form of TB rather than pulmonary tuberculosis (21). in light of these mentioned evidence, no doubt that the disease severity and clinical presentation of TB can be affected by the *NRAMP1* gene polymorphisms.

From molecular prospective, NRAMP1 gene polymorphisms were considred a functional polymorphism. The first polymorphism is located in intron 4 (rs3731865) which is thought to be linked with a splice variant position. Such polymorphism result in either missing exon or gaining an unnecessary amino acid. in either situation it results in defected NRAMP1 protein. The second polymorphism is found in exon 15 (rs17235409) D543N, which result in a missense mutation that the amino acid aspartic acid replaced with asparagine. Both amino acids have different charge and therefore will affect the protein stability and structure.

For the best of our knowledge this is the first study that investigate the frequencies of *NRAMP1* gene polymorphism with pulmonary tuberculosis in Sudan. Identification of patients who have the risky allele to develop tuberculosis, treatment failure, MDR-TB and sever from of the disease of paramount importance for all stakeholder in health sector. Although our sample size calculated at 80% power, however, more sample is needed to guaranteed the result precision. This study has many limitations that we feel it will improve the outcome if avoided in the future. Firstly, the study population is not limited to specific tribe or ethnicity as Sudan has a very diverse population with multiple ethnicity that make it difficult to trace the specific inheritance of polymorphisms. Secondly, the study design is case-control study that will not allow us to know the outcome of disease treatment whether it is relapse, failure,

complicated to MDR-TB. Thirdly, we did not report the number of lobe infected and whether the lungs contain cavitary lesions or not. Therefore, another large cohort study with specific ethnicity recruitment with careful radiological examination is highly recommended.

Conclusion. The current study failed to show any significant relationship between development of pulmonary tuberculosis and the *NRAMP1* gene polymorphisms *D543N* and *INT-4G/C*. There is a significant relationship of TB with the illiteracy.

Recommendations. Further study is needed with larger sample size, different study design and more sophisticated radiological and molecular analysis. Increase the public awareness about prevention measures transmission of pulmonary tuberculosis specially in illiterate persons.

References

1. Tuberculosis [Internet]. [cited 2019 Feb 22]. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis

2. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. *Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. Bull Int Union Tuberc Lung Dis* [Internet]. 1990 Mar [cited 2019 Feb 22];65(1):6–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190653.

3. Vynnycky E., Fine P.E. *Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis.* Am J Epidemiol [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2019 Feb 22];152(3):247–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10933272

4. Rieder H.L. *Clarification of the Luebeck infant tuberculosis*. Pneumologie [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2019 Feb 22];57(7):402–5. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-40555

5. Rieder H.L. *Clarification of the Luebeck infant tuberculosis*. Pneumologie [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2019 Feb 22];57(7):402–5. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-40555

6. Crowle A.J., Elkins N. *Relative permissiveness of macrophages from black and white people for virulent tubercle bacilli*. Infect Immun [Internet]. 1990 Mar [cited 2019 Feb 22];58(3):632–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106489

7. Simonds. *Tuberculosis in twins.* London: Pitman Medical Publishing; 1963

8. Kallmann F.J., Reisner D. *Twin Studies on the Significance of Genetic Factors in Tuberculosis.* Am Rev Tuberc Pulm Dis [Internet]. 1943 [cited 2019 Feb 22];47(6):549–71. Available from: https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19432702001

9. Comstock G.W. *Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey.* Am Rev Respir Dis [Internet]. 1978 Apr [cited 2019 Feb 22];117(4):621–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/565607

10. Spielman R.S., McGinnis R.E., Ewens W.J. *Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM).* Am J Hum Genet [Internet]. 1993 Mar [cited 2019 Feb 22];52(3):506–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8447318

11. Vidal S.M., Malo D., Vogan K., Skamene E., Gros P. *Natural resistance to infection with intracellular parasites:* Isolation of a candidate for Bcg. Cell [Internet]. 1993 May 7 [cited 2019 Feb 22];73(3):469–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490962

12. Cellier M., Govoni G., Vidal S., Kwan T., Groulx N., Liu J., et al. *Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression.* J Exp Med [Internet]. 1994 Nov 1 [cited 2019 Feb 22];180(5):1741–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7964458

13. Canonne-Hergaux F., Gruenheid S., Govoni G., Gros P. *The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function.* Proc Assoc Am Physicians [Internet]. [cited 2019 Feb 22];111(4):283–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10417735

14. Stagas M.K., Papaetis G.S., Orphanidou D., Kostopoulos C., Syriou S., Reczko M., et al. *Polymorphisms of the NRAMP1 gene: distribution and susceptibility to the development of pulmonary tuberculosis in the Greek population*. Med Sci Monit [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Feb 22];17(1):PH1-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169917

15. Wu F., Zhang W., Zhang L., Wu J., Li C., Meng X., et al. *NRAMP1, VDR, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 gene polymorphisms in susceptibility to tuberculosis among the Chinese Kazakh population: a case-control study.* Biomed Res Int [Internet]. 2013 [cited 2019 Feb 22];2013:484535. Available from: http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/484535

16. Bellamy R., Ruwende C., Corrah T., McAdam KPWJ, Whittle H.C, Hill A.V.S. *Variations in the NRAMP1 Gene and Susceptibility to Tuberculosis in West Africans.* N Engl J Med [Internet]. 1998 Mar 5 [cited 2019 Feb 22];338(10):640–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486992

17. Mohamed H.S., Ibrahim M.E., Miller E.N., White J.K., Cordell H.J., Howson J.M.M, et al. *SLC11A1 (formerly NRAMP1) and susceptibility to visceral leishmaniasis in The Sudan.* Eur J Hum Genet [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 Feb 22];12(1):66–74. Available from: http://www.nature.com/articles/5201089.

18. Bucheton B., Abel L., Kheir M.M., Mirgani A., El-Safi S.H., Chevillard C., et al. *Genetic control of visceral leishmaniasis in a Sudanese population: candidate gene testing indicates a linkage to the NRAMP1 region.* Genes Immun [Internet]. 2003 Mar 4 [cited 2019 Feb

22];4(2):104–9. Available from: http://www.nature.com/articles/6363927

19. Hanta I., Demirhan O., Hanta D., Kuleci S., Seydaoglu G. *Association of the Nramp1 gene polymorphisms and clinical forms in patients with tuberculosis.* 2012;113(11):657–60.

20. Gao P.S., Fujishima S., Mao X.Q., Remus N., Kanda M.E.T, Dake Y., Bottini N., Tabuchi M., Hasegawa N., Yamaguchi K T., Hopkin J.M., Shirakawa T. *Genetic variants of NRAMP1 and active tuberculosis in Japanese populations.* Clin Genet. 2000;(58):74–76.

21. Ben-selma W., Harizi H., Letaief M., Boukadida J. *International Journal of Infectious Diseases Age- and gender-specific effects on NRAMP1 gene polymorphisms and risk of the development of active tuberculosis in Tunisian populations.* Int J Infect Dis [Internet]. 2012;16(7):e543–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.11.016

22. To G, Africans T. The New England Journal of Medicine variations in the nramp1 gene and susceptibility to tuberculosis. 1998.

23. Casanova J.L. *Nborn errors ofimmunity to infection: the rule rather than the exception.* J Exp Med. 2005;(202):197–201.

24. Vejbaesya S., Chierakul N., Luangtrakool P. *NRAMPI and TNF-Alpha polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais.* Respiratory. 2007;(12):202–6.

25. Hamdan H.Z., Kubbara E., Adam A.M., Hassan O.S., Suliman S.O., Adam I. *Urinary tract infections and antimicrobial sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan.* Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2019 Feb 13];14(1):26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896611

26. Li H.T, Zhang T.T, Zhou Y.Q, Huang Q.H H.J. *SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a metaanalysis.* Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:3–12

27. C. H. Barton, T. E. Biggs, S. T. Baker, H. Bowen and PGP, Atkinson. *Nramp 1: a link between intracellular iron transport and innate resistance to intracellular pathogens.* J Leukoc Biol. 1999;66(5):757–762.

28. Blackwell J.M., Searle S., Goswami T. *Understanding the multiple functions of Nramp1.* Microbes Infect. 2000;(2):317–321.

29. Takahashi K., Hasegawa Y., Abe T., Yamamoto T., Nakashima K., Imaizumi K. et al. *SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis.* 2008;1:52–7.

30. Abe T., Iinuma Y., Ando M., Yokoyama T., Yamamoto T. et al. *NRAMP1 polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis.* J Infect. 2003; (46):215 –20.

УДК: 616-002.5(085):615.281
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.15

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА И ДЕЛАМАНИДА

Рафиг БАЙРАМОВ, канд. мед. наук, доцент, **Джейхун ИСМАИЛЗАДЕ**, канд. мед. наук, доцент, **Орхан СУЛЕЙМАНОВ**, канд. мед. наук.

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

e-mail: rafiq-bayramov@mail.ru

Резюме

В статье представлены результаты анализа эффективности и безопасности бедаквилина и деламанида у пациентов с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ). Исследовано 73 пациента с МЛУ-ТБ легких, получивших лечение бедаквилином и/или деламанидом в течение > 4 недель в сочетании с фоновым режимом, рекомендованном ВОЗ. Всем пациентам схема лечения подбиралась индивидуально, согласно тесту лекарственной чувствительности. Средний возраст пациентов составил 49,1±2,77 лет, мужчины составили 46 (63,0%), женщины – 27 (37,0%). Пациенты были разделены на 3 группы: I группа – 28 пациентов, которым в схему лечения включили бедаквилин, II группа – 25 пациентов, которым в схему лечения включили деламанид, III группа – 20 пациентов лечились обоими препаратами. Через месяц после лечения количество гемоглобина в сравнении с исходным значением в I группе повысилось в среднем на 29,5% ($p<0,05$), во II и III группах на 31,9% ($p<0,05$) и 31,4% ($p<0,05$) соответственно. Среднее значение альбумина повышалось на 13,2%, 14,7% и 20,3% в I, II и III группах соответственно. Концентрация АЛТ и АСТ в крови после лечения снизилась соответственно на 24,0 и 28,2% в I группе, на 29,8 и 36,5% ($p<0,05$) во II группе, на 32,0 ($p<0,05$) и 39,0% ($p<0,05$) в III

группе. Образцы 49 (80,3%), 44 (71,5%) и 28 (45,9%) пациентов были устойчивы к этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицин соответственно. Устойчивы к канамицину были 30,1% образцов, к офлоксацину – 68,5%. В 58,9% случаев были положительные посевы мокроты на момент начала лечения бедаквилином и/или деламанидом. Из них 39,7% достигли конверсии культуры. У 43,8% пациентов наблюдались нежелательные реакции. Включение в схему противотуберкулезной терапии препаратов бедаквилин и деламанид способствует клиническому улучшению и снижению бактеривыделения в достаточно короткий срок. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ бедаквилином и/или деламанидом было эффективным и хорошо переносимым.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, бедаквилин, деламанид

Summary. Results of treatment of drug-resistant tuberculosis of mycobacteria using bedaquiline and delamanid

The article presents the results of an analysis of the efficacy and safety of bedaquiline and delamanid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). We studied 73 patients with MDR-TB of the lungs who received treatment with bedaquiline and / or delamanid for> 4 weeks in combination with a background regimen recommended by the WHO. For all patients, the treatment regimen was selected individually, according to the drug sensitivity test. The average age of patients was 49.1 ± 2.77 years, men were 46 (63.0%), women – 27 (37.0%). The patients were divided into 3 groups: Group I – 28 patients who were included in the treatment regimen with bedaquiline, Group II – 25 patients who were included in the treatment regimen with delamanid, Group III – 20 patients were treated with both drugs. A month after treatment, the amount of hemoglobin in comparison with the initial value in group I increased by an average of 29.5% (p <0.05), in groups II and III by 31.9% (p <0.05) and 31, 4% (p <0.05), respectively. The mean albumin value increased by 13.2%, 14.7% and 20.3% in groups I, II and III, respectively. The concentration of ALT and AST in the blood after treatment decreased, respectively, by 24.0 and 28.2% in group I, by 29.8 and 36.5% (p <0.05) in group II, by 32.0 (p < 0.05) and 39.0% (p <0.05) in group III. Samples of 49 (80.3%), 44 (71.5%) and 28 (45.9%) patients were resistant to ethambutol, pyrazinamide, and streptomycin, respectively. Resistant to kanamycin were 30.1% of the samples, to ofloxacin – 68.5%. in 58.9% of cases, sputum cultures were positive at the time of initiation of treatment with bedaquiline and / or delamanid. Of these, 39.7% have achieved culture conversion. Adverse reactions were observed in 43.8% of patients. The inclusion of bedaquiline and delamanid in the anti-tuberculosis therapy regimen promotes clinical improvement and a decrease in bacterial excretion in a fairly short time. Treatment of MDR-TB patients with bedaquiline and/or delamanid was effective and well tolerated.

Key-words: tuberculosis, drug resistance, bedaquiline, delamanid

Rezumat. Rezultatele tratamentului tuberculozei multidrogrezistente cu utilizarea bedaquiline și delamanid

Articolul prezintă rezultatele unei analize a eficacității și siguranței bedaquilinei și delamanidului la pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă (TB-MDR). Am studiat 73 de pacienți cu TB-MDR pulmonară care au primit tratament cu bedaquilină și/sau delamanid timp de>4 săptămâni în combinație cu un regim de fond recomandat de OMS. Pentru toți pacienții, regimul de tratament a fost selectat individual, conform testului de sensibilitate la medicamente. Vârsta medie a pacienților a fost de 49,1±2,77 ani, bărbați au fost 46 (63,0%), femei – 27 (37,0%). Pacienții au fost împărțiți în 3 grupuri: Grupul I – 28 de pacienți care au fost incluși în schema de tratament cu bedaquilină, Grupul II – 25 de pacienți care au fost incluși în schema de tratament cu delamanid, Grupul III – 20 de pacienți au fost tratați cu ambele medicamente. La o lună după tratament, cantitatea de hemoglobină în comparație cu valoarea inițială din grupa I a crescut cu o medie de 29,5% (p <0,05), în grupurile II și III cu 31,9% (p <0,05) și 31,4% (p <0,05), respectiv. Valoarea medie a albuminei a crescut cu 13,2%, 14,7% și 20,3% în grupele I, II și, respectiv, III. Concentrația ALT și AST în sânge după tratament a scăzut, respectiv, cu 24,0 și 28,2% în grupa I, cu 29,8 și 36,5% (p <0,05) în grupa II, cu 32,0 (p <0,05) și 39,0% (p <0,05) în grupa III. Eșantioane de 49 (80,3%), 44 (71,5%) și 28 (45,9%) pacienți au fost rezistente la etambutol, pirazinamidă și, respectiv, streptomicină. Cu rezistență la kanamicină au fost 30,1% din probe, la ofloxacină – 68,5%. În 58,9% din cazuri, culturile de spută au fost pozitive la momentul inițierii tratamentului cu bedaquilină și/sau delamanid. Dintre aceștia, 39,7% au realizat conversia culturii. Au fost observate reacții adverse la 43,8% dintre pacienți. Includerea bedaquilinei și delamanidului în regimul de terapie anti-tuberculoză promovează îmbunătățirea clinică și o scădere a eliminării bacteriene într-un timp destul de scurt. Tratamentul pacienților cu TB-MDR cu bedaquilină ș /sau delamanid a fost eficient și bine tolerat.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, rezistență la medicamente, bedaquilină, delamanid

Введение. Туберкулез (ТБ) остается серьезной проблемой для здоровья, поскольку *Mycobacteriu mtuberculosis*, главный возбудитель этого заболевания, поражает около одной трети населения. В 2015 г. было оценено 10,4 миллиона случаев туберкулеза, и, хотя заболевание развивается лишь у небольшого процента (5–10%), борьба с ним осложнилась из-за появления штаммов с лекарственной устойчивостью. По данным экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от туберкулеза умирает 1-2 млн человек, заболевает около 8 млн и свыше трети жителей планеты инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ) [2]. Отличительной чертой современного туберкулеза являются быстрое распространение, сочетание с другими социально

значимыми инфекциями (ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С), формирование множественной лекарственной резистентности МБТ, высокая скорость их мутаций и устойчивость к клеточным и гуморальным факторам неспецифической защиты макроорганизма. Новая эпидемиология туберкулеза перечеркнула прежний его патоморфоз: теперь доминируют экссудативно-некротические процессы, инфильтративные формы с массивным распадом и образованием гигантских каверн, казеозная пневмония и др. [1, 3].

В силу недостаточно эффективных и безопасных противотуберкулезных препаратов, и схемы лечения туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – представляет важную проблему здравоохранения. На протяжении трех десятилетий лекарственно-устойчивый туберкулез создавал серьезные проблемы для пациентов, сообществ и глобальных усилий по борьбе с ТБ [4, 5].

Лечение может включать прием многих лекарств в течение длительного периода времени, что приводит к низким показателям успеха лечения и более высокому уровню побочных реакций [4, 5]. Сообщается, что лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза занимает 2 года и сопровождается частыми и серьезными побочными эффектами [4, 5, 6]. Фторхинолоны и инъекционные препараты второго ряда, такие как канамицин, амикацин и капреомицин считаются ключевыми в лечении МЛУ-ТБ, но устойчивость к этим агентам может вызвать появление ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), который стал новой проблемой всемирного здравоохранения из-за повышенной устойчивости к этим эффективным противотуберкулезным препаратам [7, 8]. Результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ в целом остаются неудовлетворительными, успех составляет в среднем 52%, а результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ еще более удручающими, успех составляет в среднем 28% [1-3], и чтобы улучшить эти результаты, необходимы новые препараты. По данным ряда исследований, клинические испытания и клинический опыт показали, что к многообещающим новым противотуберкулезным препаратам, обладающими высокой эффективностью и безопасностью при лечении МЛУ-ТБ, можно отнести новые препараты: бедаквилин и деламанид [9-17]. Деламанид, нитроимидазооксазольный агент, который был включен в рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению МЛУ-ТБ, улучшает конверсию посева мокроты за два месяца и долгосрочные результаты лечения при добавлении к оптимизированной фоновой схеме у пациентов с МЛУ-ТБ [18]. Однако, по-прежнему, требуются дополнительные данные об их эффективности и безопасности у пациентов с устойчивым к хинолонам МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе эффективности и безопасности бедаквилина и деламанида у пациентов с МЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Исследование включало 73 пациентов с МЛУ-ТБ легких, которые получили лечение бедаквилином и / или деламанидом в течение > 4 недель в сочетании с фоновым режимом, рекомендованном ВОЗ. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской Декларацией и у всех пациентов получено информированное добровольное согласие. Диагноз туберкулеза был поставлен на основании наличия Mycobacterium tuberculosis в посевах мокроты. Образцы посевов мокроты всех пациентов прошли тесты на лекарственную чувствительность к 15 противотуберкулезным препаратам на среде Левенштейна – Йенсена. Все тесты выполнены в бактериологической лаборатории. Исследуемые препараты и их критические концентрации для устойчивости были: изониазид 0,2 мг/л$^{-1}$, рифампин 40 мг/л$^{-1}$, этамбутол 2 мг/л$^{-1}$, рифабутин 20 мг/л$^{-1}$, стрептомицин 10 мг/л$^{-1}$, амикацин 40 мг/л$^{-1}$, канамицин 40 мг/л$^{-1}$, капреомицин 40 мг/л$^{-1}$, офлоксацин 2 мг/л$^{-1}$, левофлоксацин 2 мг/л$^{-1}$, моксифлоксацин 2 мг/л$^{-1}$, протионамид 40 мг/л$^{-1}$, циклосерин 30 мг/л-^{1} и пара-аминосалициловая кислота 1 мг/л$^{-1}$. Чувствительность к пиразинамиду определяли с помощью теста пиразинамидазы. МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ были выявлены на основании результатов теста к лекарственной чувствительности отдельных пациентов.

Все пациенты проходили режимы противотуберкулезного лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ, адаптированные индивидуально к каждому пациенту в соответствии с предыдущим анамнезом химиотерапии и результатами теста лекарственной чувствительности. Противотуберкулезные препараты – бедаквилин и / или деламанид назначались только в тех случаях, когда невозможно было обеспечить эффективную схему лечения из-за устойчивости к лекарству, нежелательной реакции, плохой переносимости или противопоказания к любому компоненту комбинации режима [2, 14]. Выбор бедаквилина и деламанида основывался на доступности этих препаратов и состоянии пациента [14]. За всеми включенными пациентами медсестры наблюдали соблюдение режима приема лекарств и фиксировали реакции во время лечения. Лабораторные исследования, в том числе мазок мокроты и посев, общий анализ крови, а также функциональные тесты печени и почек проводились каждую неделю во время госпитализации и при каждом ежемесячном амбулаторном посещении больницы в период лечения. Дополнительные лабораторные тесты проводились, если у пациентов проявлялись симптомы, связанные с нежелательными реакциями.

Конверсия посева мокроты определялась в случае получения как минимум двух последовательных отрицательных культур с интервалом не

Таблица 1

Базовые демографические и клинические характеристики групп пациентов с МЛУ-ТБ

Показатель	I группа (n=28)	II группа (n=25)	III группа (n=20)
Пол:			
Мужчины, n (%)	17 (60,7)	15 (60,0)	14 (70,0)
Женщины, n (%),	11 (39,3)	10 (40,0)	6 (30,0)
Возраст, ≥45 лет, n (%)	19 (67,9)	17 (68,0)	15 (75,0)
Индекс массы тела <18,5 кг/м^2 , n (%)	10 (35,7)	9 (36,0)	7 (35,0)
Заядлые курильщики, n (%)	12 (42,8)	12 (48,0)	8 (40,0)
Форма туберкулеза, n (%)			
Инфильтративный	11 (39,3)	9 (36,0)	7 (35,0)
Фиброзно-кавернозный	9 (32,1)	9 (36,0)	7 (35,0)
Диссеминированный	8 (28,6)	7 (28,0)	6 (30,0)
Комбинированный внелегочный туберкулез	1 (3,6)	0	0
Распространенность туберкулезного процесса: n (%)			
Двусторонний процесс	15 (53,6)	13 (52,0)	10 (50,0)
Поражение одной доли легкого	11 (39,3)	8 (32,0)	6 (30,0)
Поражение двух долей легкого	2 (7,1)	4 (16,0)	4 (20,0)**
Коморбидные состояния, n (%)			
Сахарный диабет,	6 (21,4)	7 (28,0)	6 (30,0)
Хронические легочные заболевания	1 (3,6)	5 (20,0)	1 (5,0)
Заболевания почек	0	1 (4,0)	0
Заболевания печени	6 (21,4)	6 (24,0)	2 (10,0)
Малигнизация	1 (3,6)	0	0
Предыдущее лечение ТБ, n (%)	27 (96,4)	23 (92,0)	20 (100)
Ранее лечились от МЛУ, n (%)	15 (53,6)	13 (52,0)	18 (90,0)*,**
МЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам 2-го ряда, n (%)	10 (35,7)	9 (36,0)	8 (40,0)
МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам, n (%)	23 (82,1)	20 (80,0)	20 (100)
ШЛУ-ТБ, n (%)	8 (28,6)	7 (28,0)	7 (35,0)
Положительный мазок мокроты, n (%)	19 (57,1)	14 (56,0)	13 (65,0)

Примечание: * – *статистическая значимость между показателем I и III группы;*

** – *статистическая значимость между показателем II и III группой (p<0,05)*

менее 30 дней у пациентов с положительным исходом мокроты.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica и Microsoft Excel (США), при p <0,05, считающейся статистически значимой. Все данные представлены в виде медианы или числа (в процентах). Для сравнения средних величин между группами использован t-критерий Стьюдента.

Результаты. Включенные в исследование 73 пациента были с МЛУ-ТБ легких, в возрасте от 37 до 60 лет, средний возраст составил 49,1±2,77 лет. Пациенты мужского пола составили 46 (63,0%), женского – 27 (37,0%). В зависимости от назначенного приема препаратов пациенты были разделены на 3 группы: I группа – 28 пациентов, которым в схему лечения включили бедаквилин, II группа – 25 пациентов, которым в схему лечения включили деламанид, III группа – 20 пациентов лечились обоими препаратами.

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

Как видно, существенных различий в гендерном отношении, количестве пациентов в возрасте старше 45 лет, индексе массы тела менее 18,5 кг/м2, а также по формам ТБ между группами не наблюдались. Также существенных различий в группах не отмечалось в отношении пациентов, принимавших противотуберкулезное лечение, с устойчивостью к препаратам 2-го ряда и фторхинолонам, с широкой лекарственной устойчивостью, с положительным мазком мокроты. Статистически значимое различие отмечалось в количестве пациентов, получавших ранее терапию от МЛУ. Таких пациентов в III группе в сравнении с I и II группами было на 40,4% и 40,2% выше, соответственно. Число положительных мазков существенно не различалось.

Анализ изменения количественных показателей показал, что у пациентов исследованных групп средние значения показателей после лечения улучшились (*табл.2*).

Таблица 2

Мониторинг показателей у пациентов групп исследования

Показатель	Сроки лечения	I группа (n=28)	II группа (n=25)	III группа (n=20)
Гемоглобин, г/л	До лечения Через 1 месяц	90,4±4,26 128,2±11,68*	88,6±2,37 130,1±10,55*	90,8±1,82 132,3±11,18*
Альбумин, г/л	До лечения Через 1 месяц	30,2±3,14 34,8±1,02	29,6±2,76 34,7±0,92	29,4±3,17 36,9±1,32
Общий билирубин, мкмоль/л	До лечения Через 1 месяц	12,2±1,32 9,6±1,17	12,8±1,88 10,0±1,21	13,5±2,02 11,4±1,45
АЛТ, Е/л	До лечения Через 1 месяц	51,6±2,37 39,2±1,66	55,1±1,88 38,7±1,70	55,9±2,02 38,0±1,63*
АСТ, Е/л	До лечения Через 1 месяц	59,6±1,81 42,8±1,19	60,3±1,67 38,3±1,09*	61,0±2,11 37,2±1,51*

Примечание: * *статистическая значимость показателей в группах до и после лечения;*
АЛТ-аланин-аминотрансфераза; АСТ-аспартат-аминотрансфераза

Согласно, приведенным данным в *табл.2*, среднее значение гемоглобина в крови у пациентов всех групп повысилось. Через месяц после лечения количество гемоглобина в сравнении с исходным значением в I группе повысилось в среднем на 29,5% ($p<0,05$), во II и III группах на 31,9% ($p<0,05$) и 31,4% ($p<0,05$) соответственно. Среднее значение альбумина также повышалось на 13,2%, 14,7% и 20,3% в I, II и III группах соответственно. Спустя месяц от начала лечения во всех группах наблюдалось снижение общего билирубина, ферментов АЛТ и АСТ. Более выражено снижались показатели ферментов. Так, концентрация АЛТ и АСТ в крови после лечения снизилась соответственно на 24,0 и 28,2% в I группе, на 29,8 и 36,5% ($p<0,05$) во II группе, на 32,0 ($p<0,05$) и 39,0% ($p<0,05$) в III группе.

Образцы 49 (80,3%), 44 (71,5%) и 28 (45,9%) пациентов были устойчивы к этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицин соответственно. Оценка устойчивости к инъекционным препаратам второго ряда и фторхинолоны показала, что 22 (30,1%) образцов были устойчивы к канамицину, а 50 (68,5%) образцов были устойчивы к офлоксацину (табл.3).

Наблюдались значительные различия в процентном соотношении пациентов, получавших фторхинолоны, линезолид и клофазимин в исследованных группах. Частота использования фторхинолона была значительно ниже в III группе, получавшей оба препарата, чем в I группе, получавшей только бедаквилин. Напротив, частота использования клофазимина была значительно выше в III группе, чем в I группе. Более того, продолжительность лечения бедаквилином и / или деламанидом была значительно больше у пациентов III группы, чем в I и II группах (*табл.4*).

Из 73 пациентов с МЛУ-ТБ у 43 (58,9%) были положительные посевы мокроты на момент начала лечения бедаквилином и / или деламанидом. Из них 29 (39,7%) достигли конверсии культуры.

Таблица 3

Показатели лекарственной устойчивости у пациентов с МЛУ-ТБ

Препарат	Пациенты с МЛУ-ТБ (n=73) n (%)
Изониазид	73 (100)
Рифампин	73 (100)
Этамбутол	59 (80,8)
Рифабутин	58 (79,4)
Стрептомицин	33 (43,2)
Амикацин	19 (26,0)
Канамицин	22 (30,1)
Капреомицин или виомицин	14 (19,2)
Офлоксацин	50 (68,5)
Левофлоксацин	48 (65,8)
Моксифлоксацин	45 (61,6)
Протионамид	36 (49,3)
Цисклосерин	20 (27,4)
Пара-аминосалициловая кислота	24 (32,9)

Таблица 4

Характеристики и клинические исходы пациентов с МЛУ-ТБ, получающих схему лечения на основе бедаквилина и / или деламанида

Характеристики	I группа (n=28)	II группа (n=25)	III группа (n=20)	T	P
Применяемые препараты, в том числе деламанид и / или бедаквилин, n	5	5	5	t_1 0,19 t_2 0,58 t_3 0,39	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
Лечение любыми инъекционными препаратами, n (%)	18 (64,3)	13 (52,0)	14 (70,0)	t_1 0,89 t_2 0,41 t_3 1,23	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
Длительность терапии инъекционными препаратами, дней	227,0 (200–298)	230,0 (166–267)	229,0 (166–270)	-	-
Лечение любым фторхинолоном, n (%)	19 (67,8)	16 (64,0)	5 (25,0)	t_1 0,29 t_2 3,20 t_3 2,80	p_1>0,05 p_2<0,05 p_3<0,05
Лечение линезолидом	12 (42,3)	13 (52,0)	18 (90,0)	t_1 0,66 t_2 4,01 t_3 3,09	p_1>0,05 p_2<0,05 p_3<0,05
Лечение клофазимином	4 (14,3)	2 (8,0)	11 (54,0)	t_1 0,72 t_2 3,07 $t_3$2,86	p_1>0,05 p_2<0,05 p_3<0,05

Примечание: p1 – статистическая значимость между показателем I и II группы;
p2 – статистическая значимость между показателем I и III группы; p3 – статистическая значимость между показателем II и III группы (p<0,05)

У 32 (43,8%) пациентов наблюдались нежелательные реакции, что привело к прекращению приема противотуберкулезных препаратов. Оптическая нейропатия и периферическая невропатия выявлена соответственно у 6 и 5 пациентов, принимавших линезолид, у 6 пациентов оптическая нефропатия была вызвана этамбутолом, у 7 – наблюдалось удлинение QTcF, вызванное бедаквилином и / или деламанидом. Кроме того, у 1 пациента возникли желудочно-кишечные проблемы, вызванные пара-аминосалициловой кислотой и кларитромицином соответственно; у 2 пациентов развилась анемия, вызванная линезолид; у 2 пациентов развилась азотемия, вызванная канамицином и стрептомицином соответственно; у 1 пациента возникла алопеция, вызванная деламанидом и у 1 пациента имела место гепатотоксичность неизвестной причины после отмены деламанида и бедаквилина.

Обсуждение. Результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ остаются неудовлетворительными. Настоящее исследование показало, что лечение пациентов с МЛУ-ТБ новыми противотуберкулезными препаратами деламанидом и бедаквилин, в отдельности или в комбинации эффективно и безопасно в сочетании с рекомендуемые ВОЗ фоновыми схемами. Клинические исследования показали, что лечение бедаквилином в течение 24 недель привело к конверсии посева мокроты у 79–81% пациентов через 24 недели и у 62–72% – через 120 недель [9, 15-19]. В крупном наблюдательном когортном исследовании в различных условиях, за исключением условий эксперимента, схемы, содержащие бедаквилин, позволили достичь коэффициент конверсии мокроты > 90% в конце лечения, даже при высокой доле фторхинолон-резистентных ТБ (64,5%) и ШЛУ-ТБ (45,6%) [12]. Сообщается также о высоких коэффициентах конверсии культур в других исследованиях новых противотуберкулезных препаратов у пациентов с МЛУ-ТБ [20-24]. В нашем исследовании общий коэффициент конверсии посевов составил 58,9%. Как видно, показатель не такой высокий, как в наблюдательных когортных исследованиях. Мы думаем, что эта разница может быть вызвана различиями в условиях пациентов, клинических условиях и схемах лечения.

В последние годы опубликованы доказательства переносимости препаратов бедаквилин и деламанид. Профиль безопасности этих препаратов сегодня кажется лучше, чем ожидалось изначально. Большие надежды возлагаются на то, что они улучшат результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ. В тоже время имеются опасения, что при их внедрении на программном уровне может произойти неправильное лечение. Тем не менее, лучшие результаты будут получены, если программы смогут обеспечить адекватное лечение и последующее наблюдение в специализированных центрах с комплексной поддержкой пациентов, надлежащим управлением нежелательными явлениями, индивидуальными схемами лечения [24]. Мы изучили результаты через месяц приема пациентами бедаквилин и деламанид. Мы полагаем, что продолжительное лечение этими препаратами может еще больше улучшить результаты лечения и поэтому необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, настоящее исследование показывает, что лечение бедаквилином и деламанидом может привести к высоким показателям конверсии посевов и потенциально успешному лечению пациентов с МЛУ-ТБ. Хотя количество пациентов, получавших эти препараты небольшое, можно констатировать безопасность и хорошую переносимость препаратов.

Заключение. Включение в схему противотуберкулезной терапии препаратов бедаквилин и деламанид способствует клиническому улучшению и снижению бактеривыделения в достаточно короткий срок. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ бедаквилином и / или деламанидом было эффективным и хорошо переносимым.

Литература

1. R.İ.Bayramov, C.M. İsmayılzadə, U.B.Nağıyeva, Həmzəyeva R.İ. *Ağciyər vərəminin residivi olan xəstələr arasında dərmanlara rezistentlik* //Sağlamlıq jurnalı, 2017, №2,100-106 səh.
2. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2014.08; http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed 28 October 2014). 41 p.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Report No.: WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva, World Health Organization, 2017. 147 p.
4. Falzon D., Schunemann H.J., Harausz E. et al. *World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis,* 2016 update // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1602308. DOI: 10.1183/13993003.02308-2016
5. Reuter A., Tisile P., von Delft D. et al. *The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified?* // Int J Tuberc Lung Dis., 2017. 21, – p.1114–1126. Q 2017 http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468
6. Gandhi N.R., BrustJ. C.M., Sarita S.N. *A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis* // European Respiratory Journal, 2018. 52, – p. 1801350. DOI: 10.1183/13993003.01350-2018
7. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. *WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis* // Lancet, 2016. 387, – p. 2486–2487. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30729-2
8. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R. et al. *Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis* // EurRespir J., 2013. 42, – p. 169–179. DOI: 10.1183/09031936.00136312
9. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M. et al. *Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study* // Lancet, 2014. 383, – p. 1230–1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62675-6
10. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J. et al. *Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis* // EurRespir J., 2016. 47, – p. 564–574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015.
11. Guglielmetti L., Le Du D., Jachym M. et al. *Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort* // Clin Infect Dis., 2015. 60, – p. 188–194. DOI: 10.1093/cid/ciu786
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. *Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis* // Int J Tuberc Lung Dis., 2015. 19, – p. 979–985. DOI: 10.5588/ijtld.14.0944.
13. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. *Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017
14. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D. et al. *Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1601799. DOI: 10.1183/13993003.01799-2016.
15. Mok J., Kang H., Hwang S.H. et al. *Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea* // J AntimicrobChemother, 2018. 73, – p. 503–508. DOI: 10.1093/jac/dkx373
16. Olaru I.D., Heyckendorf J., Andres S. et al. *Bedaquiline-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1700742. DOI: 10.1183/13993003.00742-2017
17. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. et al. *Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence* // EurRespir J., 2016. 47, – p. 394–402. DOI: 10.1183/13993003.01891-2015
18. Pontali E., D'Ambrosio L., Centis R. et al. *Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1700146. DOI: 10.1183/13993003.00146-2017
19. World Health Organization. *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance.* WHO/HTM/TB/2014.23. Geneva, World Health Organization, 2014. 70 p.
20. Гайда А.И., Свешникова О.М., Верховая В.Н. и др. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких, 2018. 96, № 7, – с. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10
21. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. *Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use* // EurRespir J., 2017. 50, – p. 1700311. DOI: 10.1183/13993003.00311-2017
22. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z. et al. *Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients* // Emerg Infect Dis., 2017. 23, – p. 1746–1748. DOI: 10.3201 / eid2310.170468
23. Kuksa L., Barkane L., Hittel N. et al. *Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens* // EurRespir J., 2017. 50, – p. 1701105. DOI: 10.1183 / 13993003.01105-2017
24. Udwadia Z.F., Ganatra S., Mullerpattan J.B. *Compassionate use of bedaquiline in highly drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1601699. DOI: 10.1183 / 13993003.01699-2016
25. Kim C.T., Kim T-O., Shin H-J. et al. *Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea* // European Respiratory Journal, 2018. 51, – p. 1702467. DOI: 10.1183/13993003.02467-2017

УДК: 616-002.5-085.2.281.9-036.8-053.2
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.16

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕЗЕРВНОГО РЯДА В ХИМИОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Елена ЗУБОВА[1,2], Гузаль ТАХТОХОДЖАЕВА[1], канд, мед. наук,
Анна ЮСУБОВА[1,2], канд, мед. наук, доцент, **Ольга КИСЕЛЕВИЧ[1,2]**, канд, мед. наук, доцент,
Владимир СТАХАНОВ[1], др. мед. наук, профессор

[1]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия,
[2]ГБУЗ МНПЦ БТ ДЗМ, г. Москва, Россия

e-mail: zed_msk@mail.ru

Резюме

Введение. Заболеваемость детей и подростков туберкулезом считается одним из значимых эпидемиологических показателей, который отражает общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Актуальной проблемой является то обстоятельство, что эффективность лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражена и переносимость новых ПТП больными туберкулезом детьми, недостаточно изучена в настоящее время. Одним из препаратов, который может применяться в лечении ТБ-МЛУ у детей, является линезолид. *Цель исследования.* оценка безопасности и эффективности линезолида в схемах химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей. *Результаты*. В структуре клинических форм туберкулеза инфильтративной – (32,0%), первичный туберкулезный комплекс выявлен у 8 чел. (16,0%), ТБ внутригрудных лимфатических узлов также у 8 чел. (16,0%). Устойчивость МБТ к циклосерину и линезолиду не зарегистрирована ни у одного пациента. Линезолид получали все пациенты (100%). Развитие нежелательных побочных реакций (НПР) наблюдалось у 14 чел. (28,0%). Линезолид вызвал у 3 чел. (6,0%) (подростки 13 – 17 лет) нежелательные побочные реакции по типу полинейропатии. Прекращение бактериовыделения наблюдалось через 1 месяц в 100 % случаев. У всех детей наблюдалась положительная клиническая динамика и нормализация показателей крови в сроки от 2 до 6 месяцев лечения. Положительная рентгенологическая динамика также наблюдалась в период от 2 до 6 месяцев лечения в виде закрытия полостей распада, уплотнения, кальцинации и рассасывания очагов. *Заключение***.** Линезолид является перспективным препаратом у детей, больных туберкулезом, нуждающихся в применении резервных препаратов, так как отмечена клиническая эффективность, редко вырабатывающаяся устойчивость МБТ, а частота нежелательных побочных реакций режимов с включением линезолида не превышает частоту таковых при назначении режимов без включения линезолида.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, дети, подростки, туберкулез.

Summary. The use of reserve drugs in the chemotherapy of children and adolescents with tuberculosis

Introduction. The incidence of tuberculosis in children and adolescents is considered one of the most significant epidemiological indicators, which reflects the overall epidemic situation for tuberculosis. An urgent problem is the fact that the effectiveness of treatment of tuberculosis with MDR/XDR MBT in children and adolescents is not reflected in official statistics, and the tolerability of new anti-tuberculosis drugs in children with tuberculosis is not sufficiently studied at present. One of the drugs that can be used in the treatment of MDR-TB in children is linezolid. *Objective.* to evaluate the safety and efficacy of linezolid in chemotherapy regimens for drug-resistant tuberculosis in children. *Results.* in the structure of clinical forms of infiltrative tuberculosis – (32.0%), the primary tuberculosis complex was detected in 8 people (16.0%), TB of intra-thoracic lymph nodes also in 8 people (16.0%). MBT resistance to cycloserine and linezolid has not been reported in any patients. All patients received linezolid (100%). The development of undesirable side effects was observed in 14 people (28.0%). Linezolid caused in 3 people (6.0%) (adolescents 13 – 17 years old) undesirable adverse reactions of the type of polyneuropathy. The cessation of bacterial excretion was observed after 1 month in 100 % of cases. All children showed positive clinical dynamics and normalization of blood parameters in the period from 2 to 6 months of treatment. Positive radiological dynamics were also observed in the period from 2 to 6 months of treatment in the form of closure of the decay cavities, compaction, calcification and resorption of foci. *Conclusion.* Linezolid is a promising drug in children with tuberculosis who need the use of reserve drugs, since clinical efficacy is noted, MBT resistance is rarely developed, and the frequency of undesirable side reactions of regimens with the inclusion of linezolid does not exceed the frequency of those when prescribing regimens without the inclusion of linezolid.

Key-words: antituberculosis drugs, children, adolescents, tuberculosis.

Rezumat. Utilizarea medicamentelor de rezervă în chimioterapia copiilor și adolescenților cu tuberculoză

Introducere. Incidența tuberculozei la copii și adolescenți este considerată unul dintre cei mai semnificativi indicatori epidemiologici, care reflectă situația epidemiologică generală a tuberculozei. O problemă urgentă este faptul că eficacitatea tratamentului tuberculozei cu MDR / XDR MBT la copii și adolescenți nu se reflectă în statisticile oficiale, iar tolerabilitatea noului complex de tuberculoză primară la copiii cu tuberculoză nu este suficient studiată în prezent. Unul dintre medicamentele care pot fi utilizate în tratamentul TB-MDR la copii este linezolidul. *Obiectiv.* Evaluarea siguranței și eficacității linezolidului în regimurile de chimioterapie pentru tuberculoza rezistentă la medicamente la copii. *Rezultate.* În structura formelor clinice de tuberculoză infiltrativă – (32,0%), complexul tuberculozei primare a fost detectat la 8 persoane (16,0%), TB a ganglionilor limfatici intratoracici, de asemenea, la 8 persoane (16,0%). Rezistența MBT la ciclozerină și linezolid nu a fost raportată la niciun pacient. Toți pacienții au padministrat linezolid (100%). Dezvoltarea reacțiilor adverse nedorite a fost observată la 14 persoane (28,0%). Linezolidul a provocat la 3 persoane (6,0%) (adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) reacții adverse nedorite de tipul polineuropatiei. Debacilare a fost observată după 1 lună în 100% din cazuri. Toți copiii au prezentat dinamică clinică pozitivă și normalizarea parametrilor sanguini în perioada de la 2 la 6 luni de tratament. Dinamica radiologică pozitivă a fost observată și în perioada de la 2 la 6 luni de tratament sub formă de închidere a cavităților de destrucție, indurație, calcificare și resorbție a focarelor. *Concluzie.* Linezolidul este un medicament promițător la copiii cu tuberculoză care au nevoie de medicamente de rezervă, deoarece se remarcă eficacitatea clinică, rezistența la MBT este rar dezvoltată, iar frecvența reacțiilor adverse nedorite ale regimurilor cu includerea linezolidului nu depășește frecvența celor la prescrierea regimurilor fără includerea linezolidului.

Cuvinte-cheie: medicamente antituberculoase, copii, adolescenți, tuberculoză.

Введение. Заболеваемость детей и подростков туберкулезом считается одним из значимых эпидемиологических показателей, который отражает общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу. В условиях улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ) отмечается дальнейшее распространение лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis.* Лечение больных ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя требует применения различных схем химиотерапии с включением резервных противотуберкулезных препаратов (ПТП) [3,6]. Химиотерапия туберкулеза у детей и подростков имеет ряд особенностей в связи с преимущественным поражением лимфатической системы с поражением ВГЛУ (65-70%), частым отсутствием бактериовыделения, вследствие чего невозможно определить ЛУ МБТ, и возрастных ограничений к применению ряда ПТП и путей введения препаратов.

У детей и подростков имеются возрастные ограничения в отношении применения ряда ПТП, а в действующих нормативных документах предлагается пять режимов химиотерапии туберкулеза с учетом чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП), единые для всех возрастных групп. [2,3].

Согласно проекту Sentinel по лечению ЛУ-ТБ, в практическом руководстве от 2019 г. были определены основные принципы химиотерапии ЛУ-ТБ у детей, аналогичные принципам, применимым в отношении взрослых. Режимы химиотерапии для лечения туберкулеза у детей должны включать: минимум 4 препарата, к которым сохранена чувствительность, на всем протяжении терапии, добавление 5-го препарата на первые 2 месяца в случае тяжелого течения заболевания. Приоритетное значение имеют препараты групп А и В и деламанид (у детей >3 лет). Длительность лечения зависит от лекарственной устойчивости возбудителя, а также от локализации и тяжести заболевания (легкая форма: 9-12 месяцев, тяжелая форма: 12-18 месяцев). Одним из препаратов, который может применяться в лечении ТБ-МЛУ у детей, является линезолид [5].

Линезолид (МНН) — синтетический антибиотик, используемый для лечения тяжёлых инфекционных заболеваний, представитель класса оксазолидинонов. Линезолид является активным по отношению к большинству грамположительных бактерий, которые вызывают болезни, включая стрептококки, устойчивые к ванкомицину энтерококки и метициллин-резистентный золотистый стафилококк. Основными показаниями для назначения линезолида являются инфекционные заболевания кожи, мягких тканей и пневмония.

Использование линезолида в педиатрической практике показало, что препарат переносится хорошо, из побочных явлений чаще отмечаются диарея, тошнота и головная боль. Линезолид можно при необходимости сочетать с аминогликозидами без риска возникновения нефротоксичности [1].

Во фтизиатрической практике изначально линезолид использовался для лечения отдельных случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ при отсутствии других возможностей формирования режима химиотерапии на основании экспериментальных данных о его противотуберкулезной активности [8].

В настоящее время линезолид, в различной дозировке и при различной длительности приема, включен в режимы химиотерапии туберкулеза, клинические испытания которых продолжаются в настоящее время. Однако, для определения оптимальной дозы у детей и взрослых необходимы

дополнительные данные по безопасности и фармакокинетике препарата, следовательно, необходимы новые исследования [7].

Доказательная база новых рекомендаций ВОЗ включает данные отдельных завершенных КИ бедаквилина (режимы, включающие ПТП 1-го и 2-го рядов без линезолида и фторхинолонов IV поколения) и линезолида (без бедаквилина в составе режима химиотерапии), а также ряда наблюдательных исследований с небольшим числом пациентов [11]

Актуальной проблемой является то обстоятельство, что эффективность лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражена [4] и переносимость новых ПТП больными туберкулезом детьми, недостаточно изучена в настоящее время[2].

Цель исследования. Оценка безопасности и эффективности линезолида в схемах химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей.

Материалы и методы. В перспективное открытое нерандомизированное исследование включено 50 детей с впервые выявленным туберкулезом. В возрастной структуре преобладали дети 13 – 17 лет – 32 чел. (64%), 11 чел. (22%) составили дети раннего возраста (0- 3 года) и 7 чел. (14 %) – дети от 4 до 12 лет. (Рис. 1.)

По гендерному составу преобладали девочки – 29 чел. (58,0%). (Рис. 2.)

Критерием включения в исследование стало назначение в схему лечения линезолида и других резервных препаратов в связи с обнаружением ЛУ МБТ – 18 чел. (36,0%), с установлением ЛУ возбудителя у источника инфекции – контакт с больными ТБ установлен у 28 чел. (56,0%). Также показанием для назначения данных режимов явилась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика специфического процесса на фоне применения I и III РХТ – 5 чел. (10,0%).

Всем детям, включенным в исследование, на момент поступления в стационар проводилось комплексное лабораторное исследование, которое включало: клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов, биохимический анализ крови (уровень глюкозы,

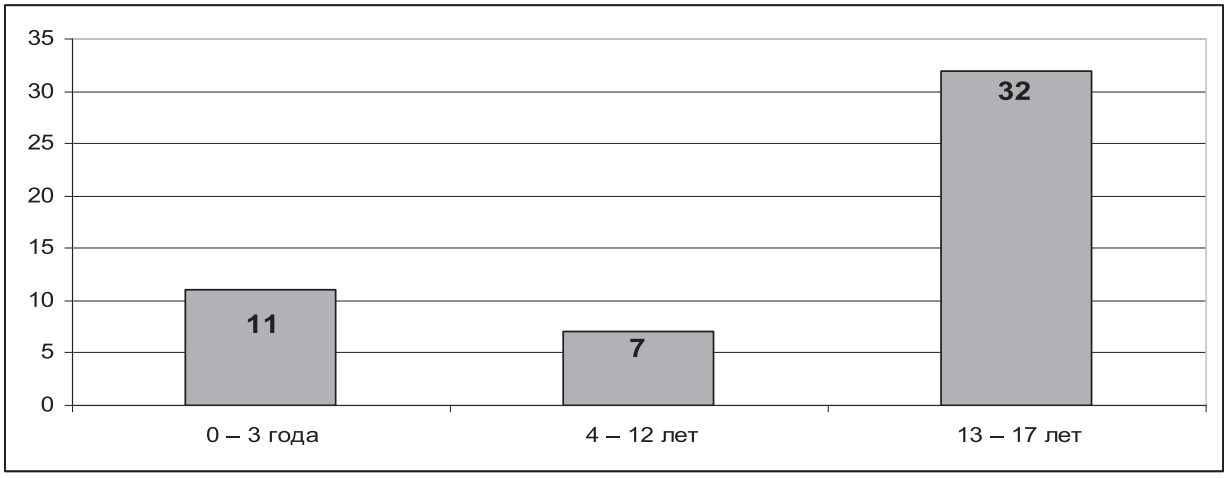


Рисунок 1. Возрастная структура включенных в исследование детей. (в абс.ч)



Рисунок 2. Гендерный состав включенных в исследование детей (в абс. ч.)

аланиновой и аспаргиновой трансаминазы, билирубина, общего белка, альбумина, мочевины, содержания электролитов Na, Cl, Ca, K), коагуллограмму. Исследование с целью обнаружения МБТ включало забор диагностического материала (мокрота, мазок из зева, мочи, кала) у всех больных при поступлении двухкратно. Дети, включенные в исследование, получали линезолид в схемах лечения от 180 до 610 доз.

Результаты. Изучены частота и спектр устойчивости микобактерии туберкулеза у источников инфекции к ПТП основного ряда. К изониазиду зарегистрирована устойчивость у 19 чел. (100%), рифампицину – у 17 чел. (89,5%), стрептомицину – у 15 чел. (78,9%), этамбутолу у 9 чел. (47,4%). Реже устойчивость МБТ определялась к пиразинамиду – у 1 чел. (5,3%). Из препаратов резервного ряда устойчивость МБТ чаще всего регистрировалась к фторхинолонам – у 17 чел. (89,5%). Устойчивость МБТ к канамицину зафиксирована у 5 бактериовыделителей (26,3%), к капреомицину – у 5-ти (5,3%), к ПАСК – у 4-х (21,1%), к этионамиду – у 3-х бактериовыделителей (15,8%), к протионамиду – у 1-го (5,3%). Устойчивость МБТ к циклосерину и линезолиду не зарегистрирована ни у одного бактериовыделителя – источника инфекции.

Исследованы данные о ЛУ МБТ у детей, включенных в исследование. У 20 чел. из 50 (40%) детей с ТБ, из различного биологического материала был выделен возбудитель и определена его устойчивость к ПТП различными методами. Бактериовыделение зарегистрировано у 7 чел. (14,0%). Изучение данных диагностического материала показало различные варианты устойчивости. Монорезистентность выявлена у 2 чел. (19,4%), полирезистентность у 1 чел. (16,6%), множественная лекарственная устойчивость у 14 чел. (55,5%), широкая лекарственная устойчивость выявлена у 3 чел. (8,3%). Результаты исследования соответствия спектра лекарственной устойчивости возбудителя, у детей и источников инфекции показал, что совпадение по препаратам было во всех случаях (в среднем в 54,4%), полное совпадение выявлено у 2 чел. (19,4%). Случаи полного несовпадения спектра лекарственной устойчивости возбудителя у детей, включенных в исследование, и источников инфекции отсутствовали, следовательно, для назначения режима химиотерапии можно использовать данные о резистентности у источников инфекции.

При изучении спектра лекарственной устойчивости МБТ у детей выявлена устойчивость к рифампицину – у 19 чел. (95,0%) и изониазиду – у 18 чел. (90,0%), к стрептомицину – у 13 чел. (65,0%). Устойчивость МБТ к пиразинамиду зарегистрирована только у 1 чел. (5,0%). Устойчивость МБТ к канамицину, капреомицину была определена у 4 чел. (20,0%), к фторхинолонам – у 6 чел. (30,0%), к ПАСК – у 1 чел. (5,0%), амикацину – у 1 чел. (5,0%), к этионамиду – у 1 чел. (5,0%). У детей и подростков, включенных в исследование, не зарегистрирована устойчивость МБТ к циклосерину, линезолиду и протионамиду.

Преобладание в структуре клинических форм туберкулеза инфильтративной – 16 чел. (32,0%), связано с преобладанием в возрастной структуре детей 13 – 17 лет. Первичный туберкулезный комплекс выявлен у 8 чел. (16,0%), ТБ внутригрудных лимфатических узлов также у 8 чел. (16,0%), диссеминированная форма – у 6 чел. (12,0%), у 5 чел. (10,0%) зарегистрирована очаговая форма, у 2 чел. (4,0%) – генерализованный ТБ, казеозная пневмония выявлена у 2 чел. (4,0%), фиброзно-кавернозная форма – у 1-го (2,0%), туберкулома у 1 чел. (2%) а также у 1 чел. (2,0%) диагностирован ТБ почек.

При назначении режимов химиотерапии детям учитывалась сопутствующая патология. Сопутствующие заболевания выявлены у 31 чел. (62,0%). Чаще встречалась анемия – у 13 чел. (26,0%), патология ЖКТ – у 12 чел. (24,0%), ЛОР-патология выявлена у 11 чел. (22,0%), вегето-сосудистая дистрофия имелась у 8 чел. (16,0), атопический дерматит, патология зрения диагностировалась у 6 чел. (12,0%), патология ЦНС – у 5 чел. (10,0%), ВИЧ-инфекция выявлена у 4 чел. (8,0%), дистрофия, патология почек и мочеполовой системы у 3 чел. (6,0%), рахит, патология сердечно-сосудистой системы выявлены у 2 чел. (4,0%), и у одного ребенка (2,0%) – ожирение.

Детям в соответствии со спектром лекарственной чувствительности чаще были назначены: пиразинамид – 20-ти (40,0 %) и этамбутол – 17-ти (37,0%), изониазид получали 10 чел. (20,0%), рифампицин был включен в схему лечения всего у 3 чел. (6,0%). Линезолид получали все 50 пациентов (100%), большая часть – 44 чел. (88,0%) получала фторхинолоны. Бедаквилин был включен в схему лечения у 14-ти (28,0%) пациентов. Теризидон и циклосерин получали 22 чел. (44,0%). ПАСК – у 20 чел. (40,0%), и 14 чел. (28,0%) получали протионамид. Инъекционные препараты – канамицин, амикацин и капреомицин были включены в схему лечения у 30 чел. (60,0%).

Развитие нежелательных побочных реакций (НПР) наблюдалось у 14 чел. (28,0%). У всех детей, включенных в исследование, преобладали токсические реакции – у 9 чел. (18,0%), аллергические реакции выявлены у 3 чел. (6,0%), токсико-аллергические – у 2 чел. (4,0%). При исследовании НПР установлено, что чаще они регистрировались у

Таблица 1

Типы НПР и препараты «виновники»

Тип НПР	Частота развития		Препарат «виновник»
	Абс.	%	
Гепатотоксическая	5	10,0%	Пиразинамид, амикацин, ПАСК
Артралгии	2	4,0%	Пиразинамид, левофлоксацин
Эозинофилия	4	8,0%	Капреомицин, канамицин пиразинамид
Кожная сыпь	2	4,0%	Левофлоксацин, капреомицин
Диспепсические реакции	2	4,0%	Протионамид ПАСК
Нарушение зрения	1	2,0%	Этамбутол
Удлинение интервала QT	1	2,0%	Левофлоксацин
Поражения ЦНС:			
Обмороки	1	2,0%	Бедаквилин
Полинейропатия	3	6,0%	Линезолид

детей от 13 до 17 лет – 9 чел. (18,0%), чем у детей раннего возраста – 4 чел. (8,0%), реже всего нежелательные побочные реакции были выявлены у детей от 4 до 12 лет – 1 чел. (2,0 %). В таблице 1 представлены данные о характере НПР и препаратах «виновниках»

Из 50 детей, включенных в исследование, линезолид вызвал у 3 чел. (6,0%) (подростки 13 – 17 лет) нежелательные побочные реакции по типу полинейропатии, проявляющейся в виде онемения конечностей, болей в области икроножных мышц, которая купировалась назначением антиоксидантов и витаминов группы В. Отмена препарата потребовалась всего 1 ребенку (2,0%) с тяжелой сопутствующей патологией: Гемморагический васкулит, смешанная кожно-суставно-абдоминальная форма, капилляротоксический нефрит. Хронический гломерулонефрит, гематурическая форма, активная фаза (активный нефритический тип).

Изучена эффективность режимов химиотерапии с включением линезолида и других резервных препаратов. Критериями оценки эффективности лечения послужило прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика, включающая в себя купирование симптомов интоксикации, клинических проявлений, закрытие полостей распада и изменений в показателях крови.

При поступлении в стационар бактериовыделение было зарегистрировано у 7 чел. (14,0%), клинические проявления в виде респираторного синдрома наблюдались у 40 чел.(80,0%), интоксикационный синдром у 43 чел. (86,0%), изменения в клиническом анализе крови в виде анемии, лейкоцитоза и ускорения СОЭ были выявлены у 38 чел. (76,0%).

При назначении режимов химиотерапии с включением линезолида, прекращение бактериовыделения наблюдалось через 1 месяц в 100 % случаев. У всех детей наблюдалась положительная клиническая динамика и нормализация показателей крови в сроки от 2 до 6 месяцев лечения. Положительная рентгенологическая динамика также наблюдалась в период от 2 до 6 месяцев лечения в виде закрытия полостей распада, уплотнения, кальцинации и рассасывания очагов.

Заключение. Линезолид является перспективным препаратом у детей, больных туберкулезом, нуждающихся в применении резервных препаратов, так как отмечена клиническая эффективность, редко вырабатывающаяся устойчивость МБТ, а частота нежелательных побочных реакций режимов с включением линезолида не превышает частоту таковых при назначении режимов без включения линезолида.

Литература

1. Буслаева Г.Н. *Перспективы использования линезолида в педиатрической практике.* Педиатрия №2, 2005, С.75.

2. Климов Г.В. Ершова Н.Г., Богданова Е.В. *Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом.* Туберкулез и социально-значимые заболевания. Научно-практический журнал. – № 4 – 2018 с. 42-45)

3. Нечаева О.Б. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу в России. М. 2017 с. 4.

4. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. *Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза.* Туберкулез и болезни легких, Том 97, №7, 2019.

5. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М. 2014. – 37 с.

6. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации РОФ. – М.: Реал Тайм, 2017. – 56 с.

7. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W. et al. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment –2017. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis.* Lancet. 2018;392:821–834.

8. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D. et al. TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2009; 34:387–393.

9. WHO treatment guidelines for multidrug-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018MDR-TB.Rx. Guidelines. pre.final text.pdf

10. WHO treatment guidelines for multidrug-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text. www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018MDR-TB.Rx. Guidelines. pre.final text

11. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019.

УДК: 616-002.5-021.1-053.2
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.17

ТИПЫ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ДИАТЕЗОВ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Юлия ЯРОВАЯ[1], канд. мед. наук., доцент, **Марина ЛОЗОВСКАЯ**[1], др. мед. наук., профессор,
Елена Васильева[1], канд. мед. наук., доцент,
Людмила КЛОЧКОВАК[1], канд. мед. наук., доцент, **Ольга НОСКОВА**[2]

[1]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия,
[2]ФБГУ СПб ГБУЗ «ДИБ № 3» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Резюме

Диатез или аномалия конституции – полигенно наследуемая склонность организма к заболеваниям, объективно распознаваемая по отклонениям от нормального фенотипа. Выделяют 4 типа диатезов: экссудативно-катаральный, лимфатико-гипопластический, нервно-артритический и аллергический. Целью работы было выявление и определение частоты встречаемости диатезов при различном течение туберкулезной инфекции у детей. Обследованы 225 детей в возрасте от 1 года до 14 лет: 108 детей с активными формами туберкулеза; 54 ребенка с остаточными посттуберкулезными изменениями; 63 ребенка с латентной туберкулезной инфекцией. Выявлено, что среди пациентов с активным туберкулезом наиболее часто встречаются дети с лимфатико-гипопластическим (17,6 ± 3,7%) и нервно-артритическим диатезом (16,7 ± 3,6%), реже дети с аллергическим диатезом (11,1 ±3,0% случаев). У детей с лимфатико-гипопластическим диатезом чаще развивается осложненное течение туберкулеза (26,3 ± 10,1%), наблюдается выраженный синдром интоксикации (58,0± 11,3%). Частота встречаемости детей с аллергическим диатезом выше у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями (29,6 ± 6,2%) и с латентной туберкулезной инфекцией (33,3 ± 6,0%), чем у пациентов с активным туберкулезом (11,1 ± 3,0%).

Ключевые слова: дети, диатез, аномалия конституции, туберкулезная инфекция.

Summary. Types of constitutional diatheses in children with tuberculosis infection

Diathesis or constitutional abnormality is a polygenically inherited tendency of an organism to diseases, objectively recognized by deviations from the normal phenotype. There are 4 types of diatheses: exudative-catarrhal, lymphatic-hypoplastic, neuro-arthritic and allergic. The aim of the work was to identify and determine the frequency of diathesis in children with different course of tuberculosis infection. 225 children aged from 1 to 14 years were examined: 108 children with active forms of tuberculosis; 54 children with residual post-tuberculosis changes; 63 children with latent tuberculosis infection. It was found that among patients with active tuberculosis, children with lymphatic-hypoplastic (17.6 ± 3.7%) and neuro-arthritic diathesis (16.7 ± 3.6%) are most common, and children with allergic diathesis (11.1 ± 3.0% of cases) are less common. Children with lymphatic-hypoplastic diathesis often develop a complicated course of tuberculosis (26.3

± 10.1%), there is a pronounced intoxication syndrome (58.0± 11.3%). The frequency of occurrence of children with allergic diathesis is higher in patients with residual post-tuberculosis changes (29.6 ± 6.2%) and with latent tuberculosis infection (33.3 ± 6.0%) than in patients with active tuberculosis (11.1 ± 3.0%).

Key-words: children, diathesis, constitutional abnormality, tuberculosis infection.

Rezumat. Tipuri de diateze constituționale la copiii cu tuberculoză

Diateza sau anomalia constituțională este o tendință moștenită poligenic a unui organism către maladii, obiectiv recunoscută prin devieri de la fenotipul normal. Există 4 tipuri de diateze: exudativ-cataralâ, limfatic-hipoplastică, neuro-artritică și alergică. Scopul lucrării a fost de a identifica și determina frecvența diatezei la copiii cu curs diferit de infecție cu tuberculoză. Au fost examinați 225 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 14 ani: 108 copii cu forme active de tuberculoză; 54 de copii cu modificări reziduale post-tuberculoză; 63 de copii cu infecție latentă cu tuberculoză. S-a constatat că printre pacienții cu tuberculoză activă, copiii cu diateză limfo-hipoplastică (17,6 ± 3,7%) și neuro-artritică (16,7 ± 3,6%) sunt cei mai frecvenți, iar copiii cu diateză alergică (11,1 ± 3,0% din cazuri) sunt mai puțini. Copiii cu diateză limfatic-hipoplastică dezvoltă adesea un curs complicat de tuberculoză (26,3 ± 10,1%), există un sindrom de intoxicație pronunțat (58,0 ± 11,3%). Frecvența apariției copiilor cu diateză alergică este mai mare la pacienții cu modificări post-tuberculoase reziduale (29,6 ± 6,2%) și cu infecție latentă a tuberculozei (33,3 ± 6,0%) decât la pacienții cu tuberculoză activă (11,1 ± 3,0%).

Cuvinte-cheie: copii, diateză, anomalie constituțională, infecție cu tuberculoză.

Введение. В развитии заболевания туберкулезом имеет значение воздействие комплекса неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов [2, 5, 8, 9]. Роль наследственной предрасположенности известна в манифестации многих заболеваний, в том числе туберкулеза [3, 9]. При наличии генетической предрасположенности длительное интенсивное воздействие факторов окружающей среды на организм приводит к формированию определенного фенотипа, клинически распознаваемого по характерным чертам [1, 4, 6, 7, 10]. Гено-фенотипические особенности организма обусловливают совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных его свойств (в том числе реактивность) и, таким образом, определяют конституцию человека [3, 4, 6, 7, 10]. Диатез или аномалия конституции – полигенно наследуемая склонность к заболеваниям, объективно распознаваемая по отклонениям от нормального фенотипа. [3, 6, 7, 10]. При воздействиях определенных сочетанных факторов окружающей и внутренней среды диатезы могут трансформироваться в болезнь [3, 6, 7, 10].

Российские педиатры классически выделяют 4 типа аномалий конституции (диатезов): экссудативно-катаральный (ЭКД), лимфатико-гипопластический (ЛГД), нервно-артритический (НАД) и аллергический (АД) [3, 6, 7, 10]. ЭКД характеризуется повышенной реактивностью организма, склонностью к рецидивирующим инфильтративно-десквамативным поражениям кожи, слизистых оболочек у детей раннего возраста. Его признаки наблюдаются в течение первых двух лет жизни у 40-60% детей и в последствие постепенно исчезают [4, 6, 7, 10]. ЛГД обусловлен пониженной возбудимостью ЦНС, недостаточной адаптацией организма к условиям внешней среды, повышенной раздражимостью лимфатического аппарата. Его частота среди здоровых детей составляет от 3,2-6,8% [4, 6, 7] до 24% [1, 3]. НАД характеризуется измененным состоянием ЦНС вследствие нарушения обмена веществ (мочевой кислоты и пуринов), нарушением функций внутренних органов, эндокринных желез. Считается, что у детей с НАД устойчивость к инфекционным агентам не изменена [3, 4, 10]. Среди здоровых детей частота НАД составляет 3-5 % и в последнее время нарастает [10]. АД обусловлен готовностью организма к возникновению сенсибилизации и развитию аллергических реакций. Его частота среди здоровых детей составляет 132:1000 [3].

Цель исследования. Выявление и определение частоты встречаемости типов конституциональных диатезов у детей при различном течение туберкулезной инфекции; характеристика течения заболевания туберкулезом у детей с различными типами диатезов.

Материалы и методы исследования. Обследовано 225 детей в возрасте от 1 года до 14 лет на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ «ДИБ №3» за 2017-2020 гг. Всем пациентам проведено углубленное обследование с использованием методов иммунодиагностики, МСКТ органов грудной полости. По результатам диагностики выделены 3 группы наблюдения: 1 группа – 108 детей с активными формами туберкулеза; 2 группа – 54 ребенка с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ); 3 группа – 63 ребенка с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым (50,2% и 49,8% пациентов соответственно).

При клиническом обследовании выявлялись критерии конституциональных типов диатезов у детей [1,4,6,7,10]. Клиническими признаками ЭКД были экссудативно-десквамативные пора-

Таблица 1

Структура конституциональных типов пациентов с различным течением туберкулезной инфекции

Группы детей	Конституциональные типы (диатезы)									
	Лимфатико-гипопластический		Нервно-артритический		Аллергический		Экссудативно-катаральный		Без диатезов	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1 группа активный туберкулез n = 108	19	17,6 ± 3,7	18	16,7 ± 3,6	12	11,1 ± 3,0	1	0,9 ± 0,9	58	53,7 ± 4,8
2 группа ОПТИ n = 54	3	5,6 ± 3,1 p 1-2< 0,05	5	9,3 ± 4,0	16	29,6 ± 6,2 p 1-2 < 0,05	-		30	55,6 ± 6,8
3 группа ЛТИ n = 63	3	4,8 ± 2,7 p 1-3< 0,05	7	11,1 ± 4,0	21	33,3 ± 6,0 p 1-3< 0,05	-		32	50,8 ± 6,3

p < 0,05 – достоверность различий встречаемости диатезов в сравниваемых группах наблюдения

жения кожи, слизистых оболочек, паратрофия у детей до двух летнего возраста. В основе диагностики АД лежали данные анамнеза о дерматореспираторных аллергозах и аллергические проявления за период наблюдения в стационаре. Основными маркерами ЛГД были признаки астенического телосложения, превышение возрастной нормы роста, симптомы вегетососудистой дистонии. Клинические признаки НАД выявлялись в виде дисфункции различных систем и органов при нервном напряжении (энурез, термоневроз, нарушение моторики кишечника и др.). У детей с НАД не наблюдалось подагрических приступов, ацетонемических рвот, которые не характерны для детского возраста [10].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v.6.1. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты исследования. Большинство детей 1-й группы были из очагов туберкулезной инфекции (64,8%), преобладающими были семейные (81,4%), реже отмечались родственные (12,8%) и гостевые контакты (5,7% случаев). Вакцинированы против туберкулеза были 94,4% пациентов с формированием поствакцинальных рубчиков у 79,4% детей.

В структуре активного туберкулеза преобладали неосложненные формы – 78,7%, осложненных было 21,3% случаев. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался в 41,7% случаев; первичный туберкулезный комплекс – в 23,1%, туберкулезная интоксикация – в 5,6%, инфильтративный туберкулез – в 1,9%, в

Таблица 2

Выраженность интоксикационного синдрома у детей больных туберкулезом различных конституциональных типов

Выраженность синдрома интоксикации	Дети с разными конституциональными типами (диатезами)							
	1 – Лимфатико-гипопластический		2 – Нервно-артритический		3 – Аллергический		4 – Без диатезов	
	Абс.	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
незначительный	1	5,3 ± 5,1	4	22,2 ± 9,8	2	16,7 ± 10,8	7	12,1 ± 4,3
умеренный	7	36,8 ± 11,1 p 1-4 < 0,05	8	44,4 ± 11,7 p 2-4 < 0,05	8	66,7 ± 13,6	41	70,7 ± 6,0 p1-4 < 0,05 p2-4 < 0,05
выраженный	11	58,0 ± 11,3 p 1-3 < 0,05 p 1-4 < 0,05	6	33,3 ± 11,1	2	16,7 ± 10,8 p 1-3< 0,05	10	17,2 ± 5,0 p 1-4 < 0,05
Всего	**19**	**100**	**18**	**100**	**12**	**100**	**58**	**100**

p < 0,05 – достоверность различий выраженности интоксикационного синдрома у детей различных конституциональных типов с активным туберкулезом

единичных случаях были выявлены экссудативный плеврит, подострый диссеминированный туберкулез, туберкулема (по 0,9% случаев). Генерализованный туберкулез был диагностирован у 4,6% пациентов.

Конституциональные диатезы были выявлены у 46,3% детей 1-й группы (*таблица 1*). Наиболее часто у детей встречались ЛГД (17,6 ±3,7% случаев) и НАД (16,7 ± 3,6% случаев), детей с АД было значительно меньше (11,1 ±3,0% случаев), ЭКД был выявлен у одного ребенка раннего возраста (0,9 ± 0,9% случаев).

У пациентов 2-й группы туберкулезный контакт был установлен в 40,7% случаев, половина из них были семейными (50,0%), родственные отмечались в 31,8% случаев; реже наблюдались квартирный, производственный и гостевой виды контактов (по 9,1%, в 4,6% и в 4,6% соответственно). Все дети были вакцинированы против туберкулеза, рубчик был сформирован у 81,5% пациентов.

ОПТИ в основном были выявлены во внутригрудных лимфатических узлах (66,7%); реже определялись очаги Гона (11,1%) и кальцинированные компоненты первичного туберкулезного комплекса (7,4% случаев). В 14,8% случаев ОПТИ были сформированы после осложненного течения туберкулеза.

Среди пациентов с ОПТИ диатезы были выявлены у 44,4% детей (таблица № 1). Более часто встречались дети с АД (в 29,6 ±6,2% случаев, $p < 0,05$). Детей с проявлениями НАД и ЛГД было меньше, чем в 1 группе наблюдения (в 9,3 ±4,0% и 5,6 ±3,1% случаев, $p < 0,05$).

У пациентов 3 группы была диагностирована латентная туберкулезная инфекция. Контакт с больными туберкулезом был установлен в 41,2% случаев, наиболее частыми были семейные (в 69,2% случаев), реже родственные, квартирные и производственные (15,4%, 11,5% и 3,9% случаев соответственно). Вакцинированы против туберкулеза были 98,4% детей с наличием постпрививочного рубчика у 93,5% привитых.

Конституциональные диатезы были выявлены у 49,2% детей. Признаки АД наблюдались в 33,3 ± 6,0% случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов 1 группы наблюдения. Детей с НАД и ЛГД было значительно меньше (11,1±4,0% и 4,8±2,7% случаев соответственно), чем среди пациентов с активным туберкулезом ($p < 0,05$).

Таким образом, среди детей с активным туберкулезом доля пациентов с ЛГД и НАД была достоверно больше, чем у детей с ОПТИ и с ЛТИ, что может быть обусловлено большей предрасположенностью к заболеванию туберкулезом. Напротив, детей с АД было достоверно больше среди пациентов с ОПТИ и пациентов инфицированных МБТ, что объясняется более высокой напряженностью у них клеточного иммунитета.

Сравнение интоксикационного синдрома у пациентов больных активных туберкулезом выявило различия его выраженности у детей с различными конституциональными типами. Выраженные симптомы интоксикации преобладали у детей с ЛГД (в 58,0 ±11,3% случаев), что свидетельствовало о более плохой переносимости туберкулеза (*таблица 2*).

Выраженный интоксикационный синдром был реже у детей с НАД – в 33,3 ±11,1% случаев; наиболее редко – у детей с АД – в 16,7±10,8% случаев и у детей без диатезов – в 17,2 ±5,0% случаев. Умеренные симптомы интоксикации чаще наблюдались у детей без диатезов – в 70,7 ± 6,0% случаев и у детей с АД в 66,7 ±13,6% случаев. У ребенка с ЭКД синдром интоксикации был выражен незначительно.

Таблица 3

Течение активного туберкулеза у детей с различными конституциональными типами

Течение активных форм туберкулеза	Дети с разными конституциональными диатезами							
	1 – Лимфатико-гипопластический		2 – Нервно-артритический		3 – Аллергический		4 – Без диатезов	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Неосложненное	14	**73,7** ± 10,1 p 1-3< 0,05	16	**88,9** ± 7,4 p 2-3< 0,05	12	**100,0** p 1-3< 0,05 p 2-3< 0,05 p 3-4< 0,05	42	**72,4** ± 5,9 p 1-3< 0,05 p 3-4< 0,05
Осложненное	5	**26,3** ± 10,1 p 1-3< 0,05	2	**11,1** ± 7,4 p 2-3< 0,05	-	**0** p 1-3< 0,05 p 2-3< 0,05 p 3-4< 0,05	16	**27,6** ± 5,9 p 1-3< 0,05 p 3-4< 0,05
Всего	19	**100**	18	**100**	12	**100**	58	**100**

$p < 0,05$ – достоверность различий характера течения активного туберкулеза у детей различных конституциональных типов

Анализ течения активных форм туберкулеза у пациентов различных конституциональных диатезов, выявил, что дети с ЛГД чаще переносили осложненные формы туберкулеза – в 26,3 ±10,1% случаев, чем пациенты с другими диатезами ($p < 0,05$ у детей с ЛГД и с АД) и примерно с такой же частотой, как и пациенты без диатезов – 27,6 ±5,9% % случаев (таблица №3).

Структура форм пациентов с НАД была более благоприятной: меньшее количество детей переносили осложненное течение туберкулеза – 11,1±7,4% пациентов. Дети с АД переносили только неосложненные формы внутригрудного туберкулеза. Ребенок с ЭКД переносил туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный единичным отсевом в легочную ткань.

У пациентов 2-й группы анализ структуры ОПТИ **у** пациентов различных конституциональных типов не выявил различий: большинство пациентов перенесли неосложненные формы туберкулеза (85,2% случаев).

Обсуждение. У детей с различным течением туберкулезной инфекции структура конституциональных типов отличалась: у пациентов с активным туберкулезом чаще встречались дети с ЛГД (16,7 ±3,6%), реже дети с АД (11,1 ± 3,0% случаев). Напротив, дети с АД чаще наблюдались у пациентов с ОПТИ (29,6 ± 6,2%) и детей с ЛТИ (33,3 ± 6,0%), чем у пациентов с активным туберкулезом (11,1 ± 3,0%). Выявлено, что у пациентов с ЛГД чаще развивалось осложненное течение туберкулеза (26,3 ± 10,1%), у большинства синдром интоксикации был выраженным (58,0± 11,3%). Представленные данные свидетельствуют о роли конституциональных диатезов у детей в вероятности развития туберкулеза при условии воздействия неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Учитывая наличие у ребенка определенного диатеза возможно способствовать усилению общей резистентности организма методами индивидуальной патогенетической терапии.

Выводы

1. ЛГД и НАД у детей чаще наблюдались в группе пациентов, больных активным туберкулезом (17,6 ± 3,7% и 16,7 ± 3,6% случаев соответственно), чем в группе пациентов с ОПТИ (доля детей с ЛГД – 5,6 ± 3,1%, $p < 0,05$, с НАД – 9,3 ± 4,0% случаев) и детей с ЛТИ (доля пациентов с ЛГД – 4,8 ± 2,7%, $p < 0,05$, с НАД – 11,1 ± 4,0%).

2. У детей с ЛГД чаще имел место выраженный интоксикационный синдром (58,0 ±11,3%), чем у детей с НАД (33,3 ±11,1%), у детей с АД (16,7 ± 10,8%, $p < 0,05$) и без диатезов (17,2± 5,0%, $p < 0,05$), что связано с их более плохой переносимостью туберкулезной инфекции.

3. Наименее благоприятное течение активных форм туберкулеза отмечалось у детей с ЛГД: осложненные формы туберкулеза отмечались у них в 26,3 ±10,1% случаев. У пациентов с НАД осложненные формы развивались реже – в 11,1 ±7,4% случаев ($p < 0,05$). У пациентов с АД были диагностированы только неосложненные формы туберкулеза ($p<0,05$). У детей без аномалий конституции, как и у больных с ЛГД, осложненное течение наблюдалось также часто – в 27,6 ±5,9% случаев.

4. Встречаемость детей с АД была достоверно больше среди пациентов с ОПТИ (29,6 ±6,2%) и детей с ЛТИ (33,3 ±6,0%), чем у пациентов с активным туберкулезом (11,1 ±3,0%).

7. Предстваленные данные свидетельствуют о большей предрасположенности к заболеванию туберкулезом у детей с лимфатико-гипопластическим и нервно-артритическим диатезами.

Литература

1. Баженова Л.К., Исаева Л.А., Карташева В.И. Детские болезни: учебник для студентов вузов (под ред. Исаевой Л.А.). изд. 3-е, испр., М., «Медицина», 1994, с. 157-167.

2. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. *Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста.* Педиатр, 2010; 1 (1): 17.

3. Вельтищев Е.Ю. *Наследственное предрасположение к болезням, диатезам и пограничным состояниям у детей.* Педиатрия, 1984; 12: 3-9.

4. Баранова А.А. Детские болезни: учебник. 2009: 47-60.

5. Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В., Яровая Ю.А., Быкова В.В. Педиатр, 2017; 8 (S1); М194-195.

6. Маслов М.С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте. Клинические лекции для врачей и студентов в монографич. изложении – 3-е изд., доп., Л., Медгиз, 1926; 256 с.

7. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Л, Медгиз, 1960; 202 с.

8. Носкова О.М., Лозовская М.Э., Король О.И., Шеремет А.В, Боброва Ю.А., Степанов Г.А. Методы выявления и характеристика клинических проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков. Проблемы туберкулеза;1995, 5: 22.

9. О.И. Король, М.Э.Лозовской. Туберкулез у детей и подростков. Руководство. Под редакцией ПИТЕР, СПб, 2005; 424 с.

10. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник. Изд. четвертое, ПИТЕР, СПб, 1999: 89-109.

CZU: 616.24-002-07+616-0.79
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.18

SINDROAMELE RADIOLOGICE: PRINCIPII DE DIAGNOSTICARE A PATOLOGIEI PULMONARE ÎN CADRUL EXAMINĂRILOR RADIOLOGICE DIGITALE PROFILACTICE

Nicolai NALIVAICO, dr. în șt .med., conf. univ.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, R. Moldova

e-mail: nalivaico@yahoo.com

Rezumat

Au fost analizate rezultatele examinărilor radiologice digitale profilactice efectuate la 54893 persoane din grupele de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză. Interpretarea simptomelor radiologice au fost efectuate cu programul "ProGraf – RP" asociat cu sistemul operațional Windows 2000/XP/7 pentru stabilirea sindromului de bază, care ă permis să se cunoască caracteristica integrală a proceselor patologice pulmonare depistate.

Cuvinte-cheie: profilaxie, screening, sindroame radiologice, patologia pulmonară.

Summary. Radiological syndromes: principles for diagnosing lung pathology in prophylactic digital radiological examinations

The results of the prophylactic digital radiological examinations performed on 54893 people from the risk groups and increased vigilance of tuberculosis were analyzed. The interpretation of the radiological symptoms was performed with the program „ProGraf – RP" associated with the Windows 2000/XP/7 operating system for establishing the basic syndrome, which allowed to know the integral characteristic of the detected pulmonary pathological processes.

Key-words: prophylaxis, screening, radiological syndromes, lung pathology

Резюме. Рентгенологические синдромы: принципы диагностики патологии легких при профилактических цифровых рентгенологических обследованиях

Были проанализированы результаты профилактических цифровых рентгенологических исследований у 54893 лиц из групп риска с повышенным уровнем заболевания туберкулезом легких в различных административных территориях Республики Молдова. Интерпретация рентгенологических симптомов была выполнена с помощью программы «ProGraf-RP», связанной с операционной системой Windows 2000/XP/ 7, для установления основного синдрома, который позволил узнать интегральную характеристику обнаруженных легочных патологических процессов.

Ключевые слова: профилактика, скрининг, радиологические синдромы, патология легких.

Scopul. Analiza și sinteza informațiilor obținute în baza examenului radiologic, identificarea sindroamelor radiologice și diagnosticarea bolilor pulmonare.

Material şi metode. Au fost analizate rezultatele examenelor radiologice profilactice populației la 54893 persoane din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză din diferite teritorii administrative din RM.

Examinările profilactice populaţiei au fost efectuate la complexele radiodiagnostice digitale mobile, care au o destinație pentru examinarea diagnostică radiologică a persoanelor din grupele de risc de îmbolnăvire cu tuberculoză, cancer şi alte maladii ale organelor toracelui. Investigațiile radiodiagnostice digitale au fost efectuate în condiții urbane şi rurale orientate către depistări „ţintite" din rândurile populației din grupele de risc sporit de îmbolnăvire, din focarele cu tuberculoză, în localități cu o incidență înaltă a tuberculozei, colectivități unde au fost depistați bolnavi cu tuberculoză și altă patologie pulmonară.

Rezultate. Au fost analizate rezultatele examinărilor profilactice efectuate la 54893 persoane din grupele de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză. Interpretarea simptomelor radiologice au fost efectuate cu programul „ProGraf – RP" asociat cu sistemul operațional Windows 2000/XP/7 pentru stabilirea sindromului de bază, care ă permis să se cunoască caracteristica integrală a proceselor patologice pulmonare depistate.

În baza unei analize detaliate a topografiei, formei şi structurii formațiunilor patologice depistate, corelațiile lor şi impactul lor asupra structurilor anatomice adiacente a permis a identifica cu claritate terminologia alternativă simptomatologiei în descrierea radiologică caracteristicilor procesului patologic, să se opereze cu termeni patomorfologici şi patofiziologici convenționali, cum ar fi „infiltrare", „atelectazie",

„destrucție“, „cavitate“, „faza diseminării“, etc. În sine, manifestările radiografice ale multor procese patologice pulmonare în principiu au fost convingătoare. După efectuarea examenului radiologic s-a obținut informația despre simptomele procesului patologic, următoarea etapă – sinteza tuturor semnelor radiologice disponibile ale procesului patologic şi stabilirea unei concluzii diagnostice radiologice.

Integral, semiologia radiologică a proceselor patologice în plămâni este diversă, bazată pe patru fenomene: opacitatea și transparența câmpurilor pulmonare, modificările desenului pulmonar și hililor pulmonari. În cadrul analizei radiografiei pulmonare au fost identificate diferite opacități, care reflectau imaginea radiologică a structurii anatomice pulmonare normale sau unui proces patologic – normă sau patologie. Diagnosticul diferențial a fost posibil numai după stabilirea opacității cauzate de un proces patologic, apoi, imediat s-a determinat sindromul radiologic principal.

Simptomele radiologice ale proceselor patologice pulmonare sunt practic nelimitate – pot fi orice „semnale“ al devierii de la „norma“, obținută prin examenul radiologic integral pentru toate stările şi procesele patologice, structurile anatomice şi organele adiacente ale cutiei toracice (1, 2, 5). Unele dintre aceste simptoame s-a obținut în rezultatul modificării poziției, dimensiunilor, formei, conturului şi structurilor anatomice normale, altele sunt o reflectare a formațiunilor patologice (infiltrate inflamatorii, modificări exudative şi cicatriciale, tumori, corpuri străine ş.a.), asociate cu modificări a mecanismului respirației externe sau a hemodinamicii în circuitul mic al circulației sangvine (3, 6).

Simptomele radiologice patognomonice, adică caracteristice a unei singure patologii, practic nu există. De regulă, fiecare proces patologic determină o serie de simptome, diferite după valoarea diagnosticului, dar importante în ansamblu. Prin urmare, pentru fiecare proces patologic este caracteristic nu un oarecare simptom separat, dar o combinare a mai multor simptome – sindromul radiologic al procesului patologic (1, 3, 6).

Integral au fost depistați cu patologie pulmonară 6237 persoane examinate, inclusiv cu semne radiologice sugestive pentru tuberculoză pulmonară evolutivă – 1714. Modificările radiologice sugestive pentru tuberculoză pulmonară evolutivă s-au manifestat mai frecvent prin sindromul alveolar prin semne elementare: noduli acinari sau lobulari; leziuni confluente întinse sistematizate: multinodulare în limitele unui segment sau lob; leziuni confluente întinse nesistematizate: leziuni difuze, unice sau multiple, imprecis delimitate; mai mult sau mai puțin întinse, radiologic manifestate prin: noduli lobulari: dimensiuni variabile, de obicei 3 – 15 mm.

Au fost depistate 2991 persoane cu sechelii după tuberculoză pulmonară suportată, inclusiv 1231 cu modificări radiologice „mari”, extindere polisegmentară și la 1760 cu procese în limitele unui segment – ”mici”. Radiologic fiind manifestate prin: calcinate, petrificate, cicatricii multiple, calcificări pleurale, pneumofibroză regională, bronșectazii tracționale.

La 494 persoane au fost depistate semne radiologice sugestive proceselor pulmonare neoplastice. Un sindrom radiologic deosebit frecvent întâlnit, extrem de dificil pentru diagnosticul diferențial a opacitatea rotundă – o imagine în formă de sferă, uneori ovală cu dimensiuni diferite – de la unul până la câțiva centimetri în diametru – determinată pe radiografii și necesita diferențierea unui șir de formațiuni intra pulmonare (inflamație, inclusiv tuberculoza infiltrativă, o tumoră, un chist umplut cu lichid) sau procese extra pulmonare asociate cu patologia organelor mediastinului, scheletului toracelui, diafragmei, pleurei.

Sindromul patologiei hililor pulmonari şi a ganglionilor limfatici hilari s-a manifestat prin modificările opacității hililor pulmonari cauzate de procesele inflamatorii şi neoplazice, edemul tisular, hipoplazie sau, invers, congestia vasculară implicate în formarea opacității hilare. O importanță primordială în diagnosticul bolilor pulmonare au simptomele leziunilor ganglionilor limfatici hilari şi mediastinali, care se manifestă prin hiperplazia lor în imaginea radiologică, în cadrul leziunilor neoplazice sau calcificării lor.

Cu semne radiologice sugestive bolilor nespecifice ale aparatului respirator la 2822 persoane au fost depistate modificări pulmonare fibrotice, scleroemfizem generalizat – care formează cea mai mare grupă de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză de rând cu purtătorii de sechelii de tuberculoză, care alcătuiesc aproximativ 5,1% populație matură.

Modificările radiologice mai frecvent s-au manifestat prin sindromul interstițial, caracterizate prin: îngroșarea septurilor inter lobulare și a tecilor peribronhovasculare; opacități interstițiale parenchimatoase parieto – alveolare – cu diferite aspecte, opacități în „sticla mata” opacități reticulare; opacități reticulo – nodulare; aspectul de „fagure” – format din travee liniare dense, într – un țesut pulmonar fibrozat. Sindromul bronșic reprezintă îngroșarea și deformarea pereților, dilatarea sau îngustarea sau lumenului lor (bronșite, leziuni cicatriciale), obstrucția bronhială s-a manifestat prin hipertransparența pulmonară.

La 665 persoane au fost depistate procese pulmonare infitrative, care s-au manifestat prin sindromul radiologic de bază sindromul parenchimatos – imagini parenchimatoase, opacități pulmonare mai frecvent fiind condiționate de exsudații alveolare cu extindere polisegmentară asociate cu modificări infiltrative peribronhovasculare a desenului pulmonar.

Discuții. În cadrul Screening-ului examinarea profilactică radiologică a populației a fost orientată către depistări „țintite" a persoanelor din grupele de risc și vigilență sporită de îmbolnăvire cu tuberculoză și alte maladii ale organelor toracelui (4,7 – 11).

S-a stabilit, că practic nu există simptome radiologice patognomonice, adică cele caracteristice unei singure patologii. De regulă, fiecare proces patologic determină o serie de simptome, diferite după valoarea diagnosticului, dar importante în ansamblu.

Prin urmare, pentru fiecare proces patologic este caracteristic nu un oarecare simptom separat, dar o combinare a mai multor simptome – sindromul radiologic al procesului patologic.

Opacitățile pleuro-pulmonare mai frecvent identificate – elemente ale semiologiei radiologice bronhopulmonare și pleurale prin adăugarea unor elemente ale interstițiului pulmonar multiple sau solitare cu anumite caractere: localizare, dimensiune, formă, contur, structură, intensitate (2, 5, 6). Dimensiunea opacității ne-a oferit unele informații asupra naturii procesului, a localizării lui și eventual asupra stadiului evolutiv al acestuia. Forma opacităților sugera substratul morfologic lezional și modul de dezvoltare dinamică a procesului patologic. Conturul opacității un element semiologic important, oferind indicații asupra substratului morfologic al leziunii. Structura opacităților reprezinta, de fapt, gradul de omogenitate sau neomogenitate al acestora.

Hipertransparențele pulmonare reprezintau aspectul opus opacităților; imaginile apar mai transparente datorită creșterii conținutului de aer de la nivelul pulmonilor sau scăderii conținutului tisular al pulmonului cu perturbarea echilibrului țesut pulmonar/aer. Ținând seama de localizarea și distribuția procesului patologic, hipertransparențele pot fi circumscrise sau difuze (1, 3, 6).

Imaginile mixte reprezentau combinări de hipertransparență pulmonară localizată și opacitatea lichidiana cu nivel orizontal (imagine hidroaerică) cu un aspect radiologic realizat de destrucțiile pulmonare. Imaginile patologice elementare descrise au fost grupate în mai multe sindroame radiologice: parietal, pleural, mediastinal, alveolar, interstițial, bronșic, vascular și parenchimatos.

Sindromul parietal reprezinta leziuni ale structurilor moi ale peretelui toracic și se manifesta prin imagini patologice pe radiografia pulmonară.

Sindromul pleural înglobează semnele ce traduc prezența lichidului, aerului sau țesuturilor anormale în pleură. Opacitățile pleurale (revărsate lichidiene, tumori) reprezintă revărsate lichidiene libere: opacitate omogenă la baza pulmonului, cu limita superioară concavă în sus, deseori flu, ce șterge cupola diafragmatică. Calcificările pleurale dau imagini opace, cu intensitate variabilă, neregulate, neomogene, bine delimitate.

Sindromul mediastinal: opacitățile mediastinale cel mai adesea reprezentau expresia unor adenopatii. Unice sau multiple, uneori cu contur policiclic, au caracterele generale ale maselor opace mediastinale: limita externă netă și continuă, convexă către pulmon, iar limita internă invizibilă (ștearsă de mediastin); racordare în pantă lină cu mediastinul; topografie specifică: adenopatiile pot fi latero-traheale, interbronșice, intertraheobronhșice.

Calcificările mediastinale sunt determinate de adenopatii tuberculoase (aspect granular, neregulate, grupate în grămezi); structuri vasculare – opacitățile au aspect liniar sau arciform, urmând traiectul vasului; calcificări valvulare sau pericardiace.

Sindromul alveolar reprezinta ansamblul semnelor radiologice consecutive înlocuirii aerului din alveole cu fluid, fapt ce se relevă radiografic prin semne elementare: noduli acinari sau lobulari; leziuni confluente întinse sistematizate; leziuni confluente întinse nesistematizate.

Sindromul interstițial se caracteriza prin diferite aspecte: opacități în „sticlă mata" opacități micronodulare (miliare) de 1-3 mm diametru, net conturate, ce traduc diseminarea unui proces tumoral sau inflamator pe cale hematogenă.

Sindromul bronșic reprezenta mai multe modificări patologice cum ar fi perturbările tranzitului și bifurcației ramificărilor arborelui bronhial, îngroșarea și deformarea pereților, dilatarea sau îngustarea lumenului lor.

Sindromul vascular era caracteristic pentru modificări de calibru, situație sau număr al vaselor pulmonare, manifestate prin mărirea localizată sau difuză a calibrului, redistribuția arterială pulmonară, diminuarea localizată sau globală a calibrului.

Sindromul parenchimatos reprezinta ansamblul imaginilor parenchimatoase, care nu putea fi încadrat în sindroamele descrise anterior. Imaginile parenchimatoase înconjurate din toate părțile de pulmon, cu un sediu periferic, racordate în unghi ascuțit la peretele toracic sau mediastin. În acest cadru semiologic se determinau: opacități rotunde solitare sau multiple; imagini cavitare; hipertransparențe; calcificări.

Integral, semiologia radiologică a proceselor patologice în plămâni este diversă, bazată pe patru fenomene: opacitatea și transparența câmpurilor pulmonare, modificările desenului pulmonar și hililor pulmonari. Opacitatea pulmonară mai frecvent este condiționată de: exsudații sau transsudații alveolare; perturbările tranzitului bronhial; compresia pulmonară; înlocuirea parenchimului pulmonar cu țesut patologic. Transparența pulmonară este condiționată de micșorarea masei țesuturilor într-o unitate de volum

al plămânului, cavități aeriene, colecție de gaze în cavitatea pleurală.

Modificările desenului pulmonar se manifestă prin: componentul interstițial; modificările circulației sangvine, limfatice; malformaţii vasculare, arborelui bronhial, patologia bronhială, modificări sclerotice ale stromei pulmonare. Modificările radiologice ale hililor pulmonari pot fi condiționate de orice leziuni ale elementelor structurii hililor pulmonari: vasculare, bronhiale, tisulare, limfatice.

Concluzii

1. Analiza și sinteza informațiilor obținute în baza examenului radiologic, identificarea sindroamelor radiologice și diagnosticarea bolilor pulmonare necesită să fie supuse unui studiu metodic, care va include următoarele etape: identificarea simptomelor radiologice, sinteza acestor simptome de pe pozițiile anatomiei normale și patologice.

2. Sindromul radiologic principal poate fi stabilit prin detectarea simptomelor radiologice patologice, cunoașterea profundă a particularităților morfologice, funcționale ale organelor toracelui și imaginii radiologice în limitele normale.

3. Succesiunea diagnosticului diferențial și argumentarea diagnosticării radiologice are o importantă primordială la identificarea sindromului de bază și stabilirea identității procesului patologic prin excluderea probabilităților şi trierea sindroamelor principale, apoi identificarea proceselor patologice pulmonare.

4. Fiecare sindrom acoperă un număr mai mare sau mai puţin semnificativ de procese patologice pulmonare. Dar detectarea acestui sindrom radiologic limitează imediat diagnosticul diferențial doar la procesele care provoacă acest sindrom, astfel facilitând şi accelerând recunoașterea corectă a bolii.

5. Concluzia va include în mod obligator considerații privind diagnosticul diferențial şi recomandări privind investigațiile radiologice, clinico-diagnostice suplimentare în cazuri complicate, când nu poate fi identificat substratul anatomic și stabilită etiologia procesului patologic.

Bibliografie

1. Buruian M. Ghid practic de radiologie medicală vol. I, www.medtorrents.com, 2007 p. 28 – 109.

2. Lange S., Walsh G., Radiology of Chest Diseases (3137407036) © 2007 Georg Thieme Verlag KG – 3rd edition, completely revised – 389 pp.: ill

3. Лучевая диагностика заболеваний и повреждений органов грудной полости (Атлас рентгено – компьютерно – томографических изображений) / Под редакцией проф. Труфанова Г.Е., к.м.н. Митусовой Г.М – СПБ.: ЭЛБИ – СПб, 2008. – 365с.: илл. ISBN 978-5-93979-198-4

4. Nalivaico N., *„Depistarea tuberculozei în cadrul reformelor asistenței medicale primare”.* Al IV-lea Congres Naţional de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (cu participare intern.) „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul şi tratamentul tuberculozei şi afecţiunilor pulmonare nespecifice”, 1-2 oct. 2009: p .40.

5. Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. Руководство. Атлас. Перевод с английского под ред. Акад. РАМН С.К. Терновского, проф. А.И. Шехтера – «ГЭОТАР-Медиа» Москва, 2010 – 430 с.: 1118 илл., 35 таб.

6. Feiler A., A. Ungureanu. Manual de Radiologie și Imagistică Medicală. v. I. Toracele. Sub coord. Prof. univ. dr. Păscuţ Magda. Editura V. Babeș, Timișoara 2012. p 36 – 113.

7. Corbett EL, MacPherson P. Tuberculosis screening în high human immunodeficiency virus prevalence settings: turning promise into reality. The international journal of tuberculosis and lung disease: 2013; 17(9): 1125-38.

8. Golub JE, Dowdy DW. *Screening for active tuberculosis: methodological challenges în implementation and evaluation.* The international journal of tuberculosis and lung disease: 2013; 17(7): 856-65.

9. Uplekar M, Creswell J, Ottmani SE, Weil D, Sahu S, Lönnroth K. *Programmatic approaches to screening for active tuberculosis.* The international journal of tuberculosis and lung disease: 2013; 17(10): 1248-56.

10. World Health Organization. *Chest radiography în TB detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches.* Geneva: WHO; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream

11. Tuberculoza la adult. Protocol Clinic Naţional. PCN – 123, 152 p. Chişinău, 2020.

CZU: 615.281/.282.07:547.792.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.19

EVALUAREA ACTIVITĂȚII ANTIFUNGICE ȘI ANTIBACTERIENE A UNUI NOU DERIVAT NESATURAT DE 1,2,4-TRIAZOL (NITROTRIAZON)

Maria DRUMEA[1], **Eugenia STINGACI**[2], dr. în șt. chim., conf. cercet.,
Livia UNCU[1], dr. în șt. farm., conf. univ., **Valeriu CRUDU**[3], dr. în med., conf. cercet.,
Vladimir VALICA[1], dr. hab. în șt. farm., prof. univ., **Fliur MACAEV**[1,2], dr. hab. în șt. chim., prof. cercet.

[1]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]Institutul de Chimie, Laboratorul Sinteză Organică, Chișinău, R. Moldova,
[3]IMSP Institutul de Ftiziopneumopogie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: maria.drumea@usmf.md

Rezumat

Creșterea importanței clinice a agenților patogeni fungici și bacterieni rezistenți la medicamente a acordat o urgență suplimentară cercetării microbiologice și dezvoltării de noi compuși antimicrobieni. 1,2,4-triazolii acționează ca farmacofori importanți prin interacțiunea cu receptorii biologici cu afinitate ridicată datorită caracterului lor dipol, capacității de legare a hidrogenului, rigidității și solubilității.

În urma evaluării activității antifungice, Nitrotriazonul are valori ale CMI/CMF: de la 0,07 la 0,19 mM comparativ cu medicamentele de referință: Ketoconazol, Bifonazol. Nitrotriazonul a prezentat și o activitate antibacteriană bună cu valori CMI/CMB de la 0,0006 la 0,0013 mM, în comparație cu medicamentele de referință Ampicillină și Chloramphenicol. A fost studiată și activitatea antimicobacteriană a Nitrotriazonului împotriva *M. tuberculosis,* tulpina de referinţă (H37Rw) și rezistența extinsă a *M. tuberculosis* (M/XDR).

Cuvinte-cheie: 1,2,4-triazol, activitate antibacteriană, activitate antifungica, activitate antimicobacteriană.

Summary. Evaluation of the antifungal and antibacterial action of a new unsaturated 1,2,4-triazole derivative (Nitrotriazon)

The growing clinical importance of drug-resistant fungal and bacterial pathogens has given additional urgency to microbiological research and the development of new antimicrobial compounds. 1,2,4-Triazoles act as important pharmacophores by interacting with high affinity biological receptors due to their dipole character, hydrogen binding capacity, stiffness and solubility.

Following the evaluation of the antifungal activity, Nitrotriazon has MIC/MFC values: from 0.07 to 0.19 mM compared to the reference drugs: Ketoconazole, Bifonazole. Nitrotriazone also showed good antibacterial activity with MIC / MBC values from 0.0006 to 0.0013 mM, compared to the reference drugs Ampicillin and Chloramphenicol. The antimycobacterial activity of Nitrotriazone against M. tuberculosis, the reference strain (H37Rw) and the extended resistance of M. tuberculosis (M/XDR) were also studied.

Key-words: 1,2,4-triazole, antibacterial activity, antifungal activity, antimycobacterial activity.

Резюме. Оценка противогрибковой и антибактериальной активности нового ненасыщенного производного 1,2,4-триазола (Нитротриазона)

Растущее клиническое значение устойчивых к лекарствам грибковых и бактериальных патогенов придало дополнительную актуальность микробиологическим исследованиям и разработке новых противомикробных соединений. 1,2,4-Триазолы действуют как важные фармакофоры, взаимодействуя с биологическими рецепторами с высоким сродством из-за их дипольного характера, способности связывать водород, жесткости и растворимости.

После оценки противогрибковой активности Нитротриазон имел значения МИК/МФК от 0,07 до 0,19 мМ по сравнению с препаратами сравнения: кетоконазолом, бифоназолом. Нитротриазон также показал хорошую антибактериальную активность со значениями МИК/МБК от 0,0006 до 0,0013 мМ по сравнению с препаратами сравнения ампициллина и хлорамфеникола. Также была изучена антимикобактериальная активность нитротриазона против *M. tuberculosis,* эталонного штамма (H37Rw) и расширенную устойчивость M. tuberculosis (M/XDR).

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, антибактериальная активность, противогрибковая активность, антимикобактериальная активность.

Introducere. Creșterea importanței clinice a agenților patogeni fungici și bacterieni rezistenți la medicamente a acordat o urgență suplimentară cercetărilor microbiologice și dezvoltării de noi compuși antimicrobieni [1]. Actualmente sunt explorate mai multe direcții de obținere a unor noi clase de compuși cu potențial antibacterian, antifungic și antimicobacterian [2, 3].

Compușii din clasa 1,2,4-triazolului sunt utilizați de mai mult timp în tratamentul diferitor tipuri de infecții. Aceștea au efecte antibacteriene potențiale împotriva agenților patogeni sensibili la medicamente, precum și a celor rezistente la medicamente. Hibridizarea derivaților 1,2,4-triazolului cu alți farmacofori antibacterieni prezintă un potențial ridicat de a dezvolta noi medicamente cu capacitatea de a depăși rezistența la medicamente, de a reduce toxicitatea și de a îmbunătăți profilurile farmacocinetice [4].

Infecțiile fungice reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase, incidența acestora crescând considerabil ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor și a medicamentelor imunosupresoare. Aceste infecții sunt în prezent o problemă mult mai frecventă și mai dificil de gestionat, mai ales în secțiile de terapie intensivă, fiind grevate de o serie de dificultăți de diagnostic, de tratament și de o rată de mortalitate foarte ridicată [5].

Din punct de vedere clinic, candidoza și aspergiloza reprezintă 80-90% din infecțiile fungice sistemice la pacienții imunocompromiși. *Candida albicans, Cryptococcus neoformans* și *Aspergillus fumigatus* sunt agenți etiologici obișnuiți, însă numeroase infecții sunt cauzate de agenții patogeni mai rari, cum ar fi speciile non-albicans *Candida* și unele ciuperci asemănătoare fungilor: *Trichosporon spp*. sau *non-fumigatus Aspergillus spp*. și ciuperci filamentoase cum ar fi speciile *Trichophyton, Microsporum* sau *Epidermophyton*, responsabile de dermatomicoză, zigotomicete, mucegaiuri hialine (de exemplu, specii *Fusarium* și *Scedosporium*). Deși există o mare varietate de medicamente pentru tratamentul candidozei, doar un număr mic de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Aspergillus fumigatus* [6, 7].

Având în vedere că terapia pe termen lung cu azoli are ca rezultat – rezistența, este nevoie de noi agenți antifungici cu mai puține efecte adverse pentru a trata aceste infecții fungice care amenință viața [6, 8], ceea ce i-a impulsionat pe cercetători să dezvolte noi triazoli cu spectru larg, cu impact ridicat, ușurință de administrare și toxicitate scăzută pentru a învinge rezistența [9].

Deşi 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, infecţia tuberculoasă rămâne şi astăzi pentru cea mai mare parte a populaţiei planetei un pericol de sănătate publică, fiind o boală cu o morbiditate şi o letalitate înaltă [10]. Apariția unor noi forme de tuberculoză, inclusiv rezistente la tratament, precum și complexitatea tratamentului antituberculos rămân factori de provocare în obținerea și cercetarea de agenți antimicobacterieni noi din diferite clase, cu efecte maxime chiar și împotriva bacilului drog-rezistent.

În ciuda unui număr mare de antibiotice și chimioterapice disponibile pentru uz medical, rezistența crescândă a făcut necesară continuarea căutării de noi substanțe antimicrobiene. Deși diverse medicamente au fost proiectate și sintetizate în acest scop, s-a demonstrat că 1,2,4-triazolii și derivații lor rămân a fi agenți antimicrobieni cu valoros potenţial terapeutic [11].

Actualitatea problemei. Deoarece rezistența bacteriilor patogene față de antibioticele disponibile devine rapid o problemă majoră la nivel mondial, proiectarea de noi compuși pentru a face față bacteriilor rezistente a devenit una dintre cele mai importante domenii de cercetare antibacteriană de astăzi [12].

Infecțiile bacteriene, cauzate în principal de organisme Gram-pozitive și Gram-negative, dobândite în spitale și în comunitate au pus deja o povară grea asupra sistemului de sănătate global. Antibioticele pot perturba procesele necesare creșterii și proliferării celulelor bacteriene, sunt arme eficiente pentru a lupta împotriva infecţiilor bacteriene. Cu toate acestea, utilizarea excesivă și utilizarea abuzivă a antibioticelor au condus la o creștere a rezistenței la antibiotice, creând o nevoie urgentă de a dezvolta noi remedii antibacteriene. Este demonstrat faptul, că derivații de 1,2,4-triazol posedă activități anti-bacteriene promițătoare atât împotriva bacteriilor sensibile la medicamente, cât și a celor rezistente la medicamente [13]. Derivații de 1,2,4-triazol au capacitatea de a exercita activitatea lor antibacteriană prin inhibarea pompelor de eflux, a AND-girazei și topoizomerazei IV și joacă un rol important în descoperirea de noi agenți antibacterieni [14].

Azolii și derivații lor s-au dovedit a fi medicamentele de elecție pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice precum Candidoza, Cryptococoza și Aspergiloza, datorită spectrului lor larg și potențialului ridicat. Cu toate acestea, activitatea împotriva *Zygomycetes, Fusarium* și *Scedosporium spp*. este mai limitată. Datele recente sugerează că voriconazolul are activitate variabilă împotriva *Fusarium spp*. și poate fi efficient împotriva *Scedosporium spp*. În schimb, posaconazolul este eficient împotriva *Zygomycetes* și poate fi deosebit de util ca terapie de reducere după tratamentul inițial cu amfotericină B [15, 16].

Infecțiile fungice și bacteriene au devenit o complicație importantă și o cauză majoră a mor-

talității la persoanele imunodeprimate care suferă de tuberculoză, cancer, SIDA etc. [17]. Frecvența infectiilor fungice invazive și oportuniste a crescut semnificativ în ultimele două decenii. Printre o multitudine de agenți patogeni fungici oportuniști, *Candida albicans* și *Aspergillus fumigatus* provoacă cele mai cunoscute infecții, în special la pacienții imunocompromiși spitalizați, precum HIV și SIDA, cancerul și pacienții cu transplant [6, 8, 18]. Nevoia de medicamente antifungice mai sigure și mai eficiente a dus la căutarea de noi clase de medicamente și la modificări la cele existente, cu scopul de îmbunătățire a spectrului antifungic și potențierea acțiunii [19].

Organizaţia Mondiala a Sănătăţii a declarat tuberculoza o urgenţă globală, iar fenomenul în cauză de o importanţă primordială şi recomandă ca cercetările efectuate în domeniul elaborării unor remedii noi, mai efective în tratamentul cazurilor de tuberculoză multirezistentă, să fie apreciate ca direcţie de studiu prioritar. În Republica Moldova incidenţa globală a tuberculozei rămâne în continuare o problemă de preocupare majoră. Rezistenţa medicamentoasă (primară şi secundară) faţă de preparatele antituberculoase strategice, utilizate pe larg la etapa actuală în tratamentul tuberculozei a atins cifre extrem de periculoase – 63,3% [10]. Mai mult, dezvoltarea tulpinilor rezistente la medicamente din speciile de micobacterii a contribuit la ineficiența terapiei convenționale antituberculozice, astfel încât este încă necesar să se caute noi agenți antimicrobieni.

În consecință, dezvoltarea unui arsenal terapeutic eficient de luptă împotriva bolilor infecțioase reprezintă o preocupare constantă și un domeniu prioritar la nivel mondial în urma dezvoltării microorganismelor rezistente la terapiile convenționale. În pofida necesității imperioase de noi opțiuni terapeutice antibacteriene, există un număr mic de noi antibiotice în studii clinice. Infecțiile asociate intervențiilor chirurgicale sau internărilor în spitale rămân încă, din păcate, o problemă care pune în pericol eficiența celor mai avansate terapii pentru tratarea problemelor medicale inițiale, iar costurile generate de infecțiile rezistente la medicamente se ridică anual la aproximativ 1,5 miliarde de euro. Ca urmare cercetarea de noi compuși cu activitate antibacteriană eficientă este nu doar un deziderat ci o obligație.

Triazolii reprezintă o clasă de compuși heterociclici de mare importanță pentru prepararea de noi medicamente cu activități biologice diverse, pot prezenta mai multe variații structurale cu același număr de atomi de carbon și azot. Triazolii au fost studiați de peste un secol ca o clasă importantă de compuși heterociclici și încă atrag atenția considerabilă datorită gamei lor largi de activități biologice [21]. Chimia 1,2,4-triazolilor și a derivaților lor heterociclici fuzionați oferă un arsenal de compuși cu real potențial de activitate antibacteriană, antimicobacteriană, antifungică etc [20].

Clasa azolilor este constituită din antibiotice antifungice care au o largă utilizare în tratamentul infecțiilor fungice superficiale, profunde și sistemice. Agenții antifungici azolici în uz clinic conțin fie doi, fie trei atomi de azot în inelul azolului. În funcție de numărul atomilor din inelul azolic, aceste structuri au fost clasificate în două clase distincte: imidazolii și triazolii [5, 22, 23].

Triazolul, cunoscut și sub denumirea de pirodiazol, este unul dintre clasele de compuși heterociclici organici care conține un inel cu cinci membri di-nesaturați compus din trei atomi de azot și doi atomi de carbon în poziții care nu sunt adiacente având formula moleculară $C_2H_3N_3$. Cei doi izomeri de triazol sunt 1,2,4-triazolul și 1,2,3-triazolul, care au un număr de cinci membri, inel de doi atomi de carbon și trei atomi de azot [9, 24]. Triazolii (fluconazol, voriconazol și posaconazol) inhibă biosinteza ergosterolului, care este o componentă semnificativă a membranei celulare fungice, menținând fluiditatea membranei, având rolul unei bariere de permeabilitate și este esențială pentru viabilitatea celulelor fungice [25, 26].1,2,4-triazolii acționează ca farmacofori importanți prin interacțiunea cu receptorii biologici cu afinitate ridicată datorită caracterului lor dipol, capacității de legare a hidrogenului, rigidității și solubilității [7]. Derivații 1,2,4-triazol posedă și activitate antibacteriană, astfel porțiunea 1,2,4-triazol poate influența parametri fizico-chimici importanți, cum ar fi legarea hidrogenului, liposolubilitatea, polaritatea, pot influența farmacodinamica, farmacocinetica, și toxicitatea. De menționat, că porțiunea 1,2,4-triazol, îmbunătățește activitatea principalului farmacofor antibacterian într-o moleculă hibridă [27].

În ultimele decenii, sistemele de inele 1,2,4-triazol substituite de mercapto și de tio, au fost bine studiate și până în prezent au fost raportate o varietate de activități biologice pentru un număr mare de derivați ai acestora, cum ar fi proprietăți antibacteriene, antifungice, antituberculare, antimicobacteriene, anticancer, diuretice și hipoglicemice [28]. În acest studiu este cercetat un nou derivat de 1,2,4-triazol: *1-(2,4-diclorofenil)-3-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one (Nitrotriazon,* $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3$*),* sintetizat în Laboratorul de sinteză organică și biofarmaceutică a Institutului de chimie. Nitrotriazonul are masa molara M=389 g/mol, și formula de structură prezentată în *fig. 1*.

A fost evaluată activitatea antibacteriană, antifungică și antimicobacteriană a Nitrotriazonului, aceste cercetări fiind o parte componentă a a unui studiu preclinic complex al acestei substanțe în vederea elaborării de noi produse farmaceutice antimicrobiene.

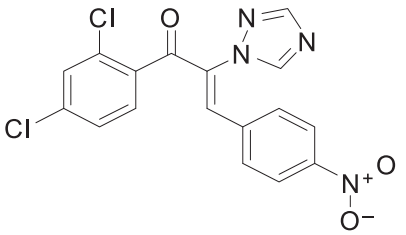


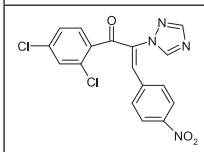
Figura 1. Formula de structură a Nitrotriazonului

Materiale şi metode. Determinarea activităţii antifungice. Specii de fungi standardizate: *Aspergillus fumigatus, Aspergillus versicolor, Aspergillus ochraceus,Aaspergillus niger, Trichoderma viride, Penicillium funiculosum, Penicillium ochrochloron, Penicillium verrucosum* var. *Cyclopium;* substanţe medicamentoase antifungice de referinţă: ketoconazol standard, bifonazol, nitrotriazon (Sigma Aldrich).

S-au utilizat metode standardizate NCCLS M38 pentru determinarea sensibilităţii. Micromicetele au fost menţinute pe agar de malţ, iar culturile au fost depozitate la 4°C şi subculturate o dată pe lună. Analiza antifungică a fost efectuată utilizând o tehnică de microdiluţie modificată. Sporii fungici au fost spălaţi de pe suprafaţa plăcilor de agar cu soluţie salină sterilă de 0,85% conţinând 0,1% Tween 80 (v/v). Suspensia de spori a fost ajustată cu soluţie salină sterilă la o concentraţie de aproximativ 1,0 x 105 într-un volum final de 100 pl per godeu. Inoculul a fost depozitat la 4°C pentru utilizare ulterioară. Diluţiile inoculare au fost cultivate pe agar solid de malţ pentru a verifica contaminarea şi a valida inoculul. MIC a fost determinat prin metoda de diluare în serie utilizând plăci de microtitrare cu 96 de godeuri. Compuşii examinaţi au fost diluaţi în 5% DMSO (0,001-1,0 mg / ml) şi adăugaţi în bulion mediu de malţ (MA) cu inocul. Microplăcile au fost incubate la agitator rotativ (160 rpm) timp de 72 ore la 28°C. Cele mai mici concentraţii fără creştere vizibilă (la microscopul binocular) au fost definite ca concentraţii minime de inhibiţie CMI. Concentraţiile fungicide (CMF) au fost determinate prin subcultivarea în serie a 2 µl din fracţiunile testate dizolvate în mediu şi inoculate timp de 72 de ore în plăci de microtitrare conţinând 100 µl bulion pe godeu, urmate de incubare timp de 72 ore la 28°C. Cea mai mică concentraţie fără creştere vizibilă a fost

Tabelul 1

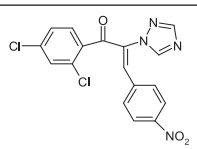
Activitatea antifungică a Nitrotriazonului (CMI şi CMF în mM)

N	Activitate	Specii de Fungi							
		***A.fum.*[1]**	***A.v.*[1]**	***A.o.*[1]**	***A.n.*[1]**	***T.v.*[1]**	***P.f.*[1]**	***P.o.*[1]**	***P.v.c.*[1]**
	CMI CMF	0.10 0.19	0.10 0.19	0.07 0.10	0.14 0.19	0.07 0.10	0.14 0.19	0.10 0.19	0.14 0.19
Ktz[2]	CMI CMF	0.38 0.94	0.38 0.94	0.28 0.38	0.38 0.94	1.88 2.82	0.38 0.94	1.88 2.82	0.38 0.57
Bfz[2]	CMI CMF	0.48 0.64	0.32 0.64	0.48 0.64	0.48 0.64	0.48 0.64	0.64 0.81	0.64 0.81	0.32 0.64

[1]*A.fum. – aspergillus fumigatus, A.v.- aspergillus versicolor, A.o. -aspergillus ochraceus, A.n. -aspergillus niger, T.v.-trichoderma viride, P.f.-penicillium funiculosum, P.o.-penicillium ochrochloron, P.v.c.- penicillium verrucosum* var. *cyclopium.* [2]ktz. – Ketoconazol, bfz. – Bifonazol

Tabelul 2

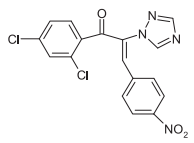
Activitatea antibacteriană a Nitrotriazonului (CMI/CMB în mM)

N.	Activitate	Specii de Bacterii				
		***B.s.*[1]**	***P.a.*[1]**	***E.a.*[1]**	***E.c.*[1]**	***X.c.*[1]**
	CMI CMB	0.0013 0.0013	0.0006 0.0013	0.0013 0.0013	0.0013 0.0013	0.0013 0.0013
Am[2]	CMI CMB	0.0002 0.0002	0.0086 0.0086	0.00025 0.0005	0.0001 0.0002	0.0002 0.0002
Ch[2]	CMI CMB	0.0003 0.0003	0.0005 0.0005	0.00015 0.0003	0.00025 0.0005	0.0001 0.0001

[1]*B.s.- Bacillus subtilis, P.a. – Pseudomonas fluorescens, E.a. -Erwinia amylovora, E.c. – Erwinia carotovora, X.c. – Xantomonas campestris;* [2]Am.- Ampicillin, Ch. – Chloramphenicol

Tabelul 3

Activitatea antimicobacteriană a Nitrotriazonului (MIC/MBC în Mg/ml)

N	Activitate, µg/ml	Specii de Mycobacterii	
		H37Rw	XDR
	CMI CMB	100 200	100 200

definită ca MFC indicând uciderea 99,5% a inoculului original. Fungicidele bifonazol şi ketoconazol au fost utilizate ca martori pozitivi (1-3500 µg / ml). Trei experimente independente au fost efectuate în dublu exemplar [27].

Determinarea activităţii antibacteriene. Cinci specii de bacterii: una Gram pozitivă (*Bacillus subtilis*) şi patru specii de bacterii gram-negative (*Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, Erwinia carotovora, Xanthomonas campestris*); substanţe medicamentoase antibacteriene de referinţă: ampicilină şi cloramfenicol (Sigma Aldrich). Determinarea activităţii antibacteriene (CMI şi CMB) a fost efectuată prin metoda microdiluţiilor. Toate experimentele au fost efectuate în două exemplare şi repetate de trei ori.

Determinarea activităţii antimicobacteriene. Au fost studiate concentraţiile minime inhibitorii (CMI) şi concentraţiile minime bactericide (CMB), faţă de M.tuberculosis tulpina de referinţă (H37Rw) şi rezistenţa extinsa a m. tuberculosis (m/xdr). Pentru dizolvarea initială a nitrotriazonului în acest studiu a fost utilizat dimetilsulfoxidul (dmso); diluţiile ulterioare au fost efectuate pe apă distilată sterilă. Suspensia micobacteriană a fost pregătită după standardul de turbiditate de 5 UFC. Toate experimentele au fost efectuate în două exemplare şi repetate de trei ori.

Rezultate. Activitatea antifungică. A fost determinată concentraţia minimă inhibitorie (CMI) şi concentraţia minimă fungicidă (CMF), în mM (Tab. 1). Evaluarea activităţii antifungice a arătat că Nitrotriazonul manifestă activitate antifungică înaltă, cu valori CMI variind de la 0,07 mM la 0,14 mM şi CMF de la 0,10 mM la 0,19 mM, mai bine decât medicamentele de referinţă: Ketoconazol*:* CMI=0,28-1,88 mM; CMF=0,38-2,82 mM; Bifonazol*:* CMI=0,32-0,64 mM; CMF=0,64-0,81mM. Aceste rezultate permit estimarea unei activităţi antifungice mai pronunţată pentru Nitrotriazon decât la substanţele de referinţă standard, utilizate pe scară largă în terapia infecţiilor fungice.

Activitatea antibacteriană. Activitatea antibacteriană a Nitrotriazonului a fost testată împotriva a cinci specii de bacterii, una Gram pozitivă (Bacillus subtilis) şi patru specii de bacterii vegetale gram-negative (*Pseudomonas fluorescens, Erwinia amylovora, Erwinia carotovora, Xanthomonas campestris*). În urma evaluării rezultatultatelor determinărilor, redate în tab. 2, se constată că Nitrotriazonul a prezentat o activitate antibacteriană mai pronunţată, cu valori CMI şi CMB variind de la 0,0006 la 0,0013 mM, în comparaţie cu medicamentele de referinţă Ampicillină şi Chloramphenicol. Bacteriile gram negative sunt mai sensibile la Nitrotriazon *(Pseudomonas fluorescens)*. Aceste rezultate permit estimarea unei activităţi antibacteriene mai pronunţată pentru Nitrotriazon decât la substanţele de referinţă standard, utilizate pe scară largă în terapia infecţiilor bacteriene.

Activitatea antituberculoasă. A fost stabilită concentraţia minimă inhibitorie şi bactericidă a substanţei Nitrotriazon faţă de *M .tuberculosis (*tulpina de referinţă H37Rw) şi rezistenţa extinsa a *M. Tuberculosis*. În urma evaluării rezultatultatelor determinărilor, redate în tab. 3, se constată că Nitrotriazonul a prezentat o activitate antimicobacteriană pozitivă, cu valori CMI şi CMB variind de la 100 la 200 µg/ml (*tab.3*). Deşi nu se poate estima o acţiune sporită antituberculoasă, faptul că substanţa cercetată are şi un potenţial antimicobacterian este destul de promiţător, în special pentru infecţii asociate provocate de bacterii gram pozitive şi gramnegative, fungi şi micobacterii.

Discuţii şi concluzii. Odată cu apariţia numărului mare de infecţii fungige în special la pacienţii imunocompromişi precum HIV şi SIDA, cancerul, pacienţii cu transplant, utilizarea excesivă a antibioticelor, apariţia rezistenţei fungice la agenţii disponibili în prezent, se creează necesitatea dezvoltării de noi strategii antifungice eficiente. Nitrotriazonul este un nou candidat din grupul 1,2,4 triazolilor cu potenţia antifungic promiţător (CMI 0,07 mM şi CMF 0,1 mM). Evaluarea activităţii antimicobacteriene denotă că Nitrotriazonul posedă şi un potenţial antibacterian, în special asupra bacteriilor gram negative (CMI/CMB variind de la 0,0006 la 0,0013 mM), aceste valori fiind substanţial mai mici decât la medicamentele de referinţă. În urma evaluării rezultatelor determinării activităţii antimicobacteriene s-a demonstrat şi acţiunea Nitrotriazonului asupra *M. tuberculozis*.

Este cunoscut faptul, că terapia pe termen lung cu azoli provoacă rezistență. În acest context, obținerea noilor agenți antifungici cu minime efecte adverse rămâne actuală. Reieșind din faptul, că la pacienții imunocompromiși infecțiile fungice și cele bacteriene de cele mai dese ori se manifestă concomitent, Nitrotriazonul prezintă un interes sporit în calitate de candidat pentru dezvoltarea unui nou produs medicamentos antifungic și antibacterian.

Lucrarea a fost realizată în cadrul proiectelor „Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare” cifru 20.80009.8007.14 și 20.80009.5007.1 ale Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare din Moldova (ANCD).

Bibliografie

1. Turan-Zitouni G, Kaplancikli ZA, Yildiz MT, Chevallet P, Kaya D. *Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives.* Eur J Med Chem. 2005;40(6):607–13.

2. Pogrebnoi S., Chiriţă C., Valica V., Macaev F., Chifiriuc M.C., Kamerzan C., Uncu L., Uncu A., Negreş S., Ionică F.E., Nicolescu F., Marandiuc I., Ștefănescu E.. *Studies on the antimycobacterial action of a novel compound of the thiadiazole class, 2-(propyl-thio)-5h-[1,3,4]-thiadiazole[2,3-b]-quinazoline-5-one.* Revista” Farmacia”. 2017; 65(1):69-74.

3. Oniga S., Araniciu C., Marc G., Uncu L., Palage M., Oniga O. *Synthesis, molecular docking studies and antifungal activity evaluation of new thiazolyl-methylen-1,3,4-oxadiazolines as potential lanosterol 14α-demethylase inhibitors.* Revista de chimie. 2019;70(10):3522-3526.

4. Gao F, Wang T, Xiao J, Huang G. *Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives.* European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS; 2019; 173:274–81.

5. Corneli O, Călin M. *Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acţiune şi mecanisme de rezistenţă.* MEDICHUB MEDIA. 2016

6. Geronikaki A, Fesatidou M, Kartsev V, Macaev F. *Synthesis and biological evaluation of potent antifungal agents.* Curr Top Med Chem. 2013;13(21):2684-2733.

7. Lass-Flörl C, Mayr A, Perkhofer S, et al. *Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.* Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-3641.

8. Ablordeppey SY, Fan P, Ablordeppey JH, Mardenborough L. *Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development.* Curr Med Chem. 1999;6(12):1151-1196

9. Aggarwal R, Sumran G. *An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles*. Eur J Med Chem. 2020; 205:112652.

10. Stratan E., Ţurcan N., Crudu V., Morusceag L., et al. *Studiul activităţii antituberculoase a unor noi tioureide derivaţi ale acidilui 2-(2-fenetil)-benzoic*. Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu”. 2012;3(13):243-246.

11. Bektaş H, Karaali N, Şahin D, Demirbaş A, Karaoglu ŞA, Demirbaş N. *Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives.* Molecules. 2010;15(4):2427–38.

12. Önkol T, Doğruer DS, Uzun L, Adak S, Özkan S, Fethi Şahin M. *Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives.* J Enzyme Inhib Med Chem. 2008;23(2):277–84.

13. Zhang J, Wang S, Ba Y, Xu Z. *1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents.* European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS. 2019; 174:1–8.

14. Ge X, Xu Z. 1*,2,4-Triazole hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Arch Pharm (Weinheim). 2021;354(1):2000223.

15. Chandrasekar P. *Management of invasive fungal infections: a role for polyenes*. J Antimicrob Chemother. 2011;66(3):457-465.

16. Marichal P, Vanden Bossche H. *Mechanisms of resistance to azole antifungal*s. Acta Biochim Pol. 1995;42(4):509-516.

17. Gupta D, Jain DK. *Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives.* J Adv Pharm Technol Res. 2015;6(3):141–6.

18. Warrilow AG, Martel CM, Parker JE, et al. *Azole binding properties of Candida albicans sterol 14-alpha demethylase (CaCYP51).* Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4235-4245.

19. Fung-Tomc JC, Bonner DP. *Recent developments in pradimicin-benanomicin and triazole antibiotics*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 1997;6(2):129-145.

20. Seelam N, Shrivastava SP, Prasanthi S, Gupta S. *Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents*. J Saudi Chem Soc. 2016 Jul 1;20(4):411–8.

21. Ferreira VF, Da Rocha DR, Da Silva FC, Ferreira PG, Boechat NA, Magalhães JL. *Novel 1H-1,2,3-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- and 4H-1,2,4-triazole derivatives: A patent review (2008-2011)*. Expert Opinion on Therapeutic Patents. Taylor & Francis; 2013;23:319–31.

22. Saag MS, Dismukes WE. *Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles*. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(1):1-8.

23. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. *Current and emerging azole antifungal agents*. Clin Microbiol Rev. 1999;12(1):40-79.

24. Kaur P, Chawla A. *1,2,4-triazole: A review of pharmacological activities*. Int. Res. J. Pharm. 2017;8(7):10-29.

25. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. *Mechanisms of Antifungal Drug Resistance.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;5(7):a019752.

26. Tatsumi Y, Nagashima M, Shibanushi T, et al. *Mechanism of action of efinaconazole, a novel tri-*

azole antifungal agent. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5):2405-2409.

27. Stingaci E, Zveaghinteva M, Pogrebnoi S, Lupascu L, Valica V, Uncu L, et al. *New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies.* Bioorganic Med Chem Lett. 2020;30(17):127368.

28. Shaker RM, *The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis.* General Papers ARKIVOC 2006;(9):59-112.

CZU: 616.379-008.64
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.20

INTERACȚIUNEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE CU MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN COVID-19

Nicolae BACINSCHI[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Sofia ALEXANDRU**[2], master în managementul sănătății publice,
Anna DONICA[2], master în managementul sănătății publice,
Elena TUDOR[2], dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM,
Anastasia CARACAȘ[1], **Eugenia VASILACHE**[1]

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat

Pandemia COVID-19 a ridicat noi probleme de sănătate la nivel mondial, inclusiv prin suprapunerea infecției SARS CoV-2 cu tuberculoza, HIV/SIDA, caracterizate prin morbiditate și mortalitate înaltă. Tratamentul acestor infecții a ridicat din start problemele asocierii medicamentelor antituberculoase și cele utilizate în tratamentul COVID-19 în contextul eficacității și inofensivității. Interacțiunile medicamentoase ale preparatelor antituberculoase cu antiretrovirale, antiinflamatoare, antibacteriene, deși sunt în parte cunoscute, necesită abordări noi în aspectul particularităților evoluției infecției cu SARS CoV-2, momentului asocierii COVID-19 și/sau tuberculozei, preparatelor antituberculoase incluse în schemele de tratament ale tuberculozei.

Cuvinte-cheie: preparate antituberculoase, antiretrovirale, antiinflamatoare, antibacteriene, COVID-19.

Summary. Interaction of anti-tuberculosis preparations with drugs used in COVID-19

The COVID-19 pandemic has raised new global health issues, including overlapping SARS CoV-2 infection with tuberculosis, HIV/AIDS, marked by high morbidity and mortality. The treatment of these infections has raised from the outset the efficacy and safety assessment of combining antituberculosis drugs and those used in the treatment of COVID-19. Drug interactions of antituberculosis preparations with antiretrovirals, anti-inflammatory, antibacterial, although partly known, require new approaches in terms of the peculiarities of the evolution of SARS CoV-2 infection, the time of co-infection (association) with COVID-19 and/or tuberculosis, antituberculosis preparations included in treatment regimens.

Key-words: anti-tuberculosis preparations, antiretrovirals, anti-inflammatory, antibacterial drugs, COVID-19.

Резюме. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с лекарствами, применяемыми при COVID-19

Пандемия COVID-19 создала новые глобальные проблемы для здравоохранения, включая коинфекцию SARS CoV-2 с туберкулезом, ВИЧ/СПИД, из-за высокой заболеваемости и смертности. При лечении этих инфекций острой стала проблема сочетания противотуберкулезных средств и препаратов, используемых для лечения COVID-19, с точки зрения эффективности и безопасности. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных средств с антиретровирусными, противовоспалительными, антибактериальными препаратами, хотя и частично известны, требуют новых подходов с точки зрения особенностей развития инфекции SARS CoV-2, времени коинфекции COVID-19 и/или туберкулеза, противотуберкулезные препараты, входящие в схему лечения туберкулеза.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, антиретровирусные, противовоспалительные, антибактериальные препараты.

Tabelul 1

Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu medicamentele antivirale în COVID-19 (6, 9)

Preparatul antituberculos	Rezultatele interacțiunii	Măsurile necesare
Rifampicina, rifapentina	reduce expunerea la atazanavir, clorochină (CLQ), HCQ și lopinavir/ritonavir (75%)	Coadministrarea este contraindicată
	poate reduce expunerea la CLQ și HCQ	necesită ajustarea dozelor CLQ și HCQ sau monitorizarea atentă
	acțiune aditivă în reducerea expunerii la remdesivir,	interacțiune cu relevanță mică
Rifabutina	Poate reduce expunerea la CLQ, HCQ și ivermectină	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă
	Atazanavirul și lopinavir/ritonavir crește expunerea la rifabutină	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă
	Nu s-au constatat interacțiuni semnificative cu azitromicina	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă
Bedaquilina	Atazanavirul și lopinavir/ritonavir cresc expunerea la bedaquilină referitor la prelungirea QT și riscul torsadelor de vârf	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă Riscul poate crește la asocierea cu mai multe preparate sau în funcție de concentrație
	Azitromicina, CLQ și HCQ nu prezintă interacțiuni semnificative referitor la QT și riscul torsadelor de vârf	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă
Delamanida	Atazanavirul și lopinavir/ritonavir pot crește nivelul metabolitului delamanidei cu prelungirea QT	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă, inclusiv ECG
	Azitromicina, CLQ și HCQ nu prezintă interacțiuni semnificative referitor la QT și riscul torsadelor de vârf	asocierea contraindicată
Clofazimina	nu prezintă interacțiuni semnificative cu atazanavir, azitromicina, CLQ, HCQ și lopinavir/ritonavir	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă. Riscul poate crește la asocierea cu mai multe preparate sau în funcție de concentrație
Pirazinamida	Favipiravirul nu modifică concentrația pirazinamidei, dar crește concentrația acidului uric	Monitorizarea concentrației acidului uric
Ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina	nu prezintă interacțiuni semnificative cu atazanavir, azitromicina, CLQ, HCQ și lopinavir/ritonavir	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă. Riscul poate crește la asocierea cu mai multe preparate sau în funcție de concentrație
Moxifloxacina	Atazanavirul poate crește nivelul moxifloxacinei, iar lopinavir/ritonavirul îl poate micșora	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă. Riscul poate crește la asocierea cu mai multe preparate sau în funcție de concentrație
	Azitromicina, CLQ și HCQ nu prezintă interacțiuni semnificative referitor la QT și riscul torsadelor de vârf	asocierea contraindicată
Linezolidul	Interferonul-beta nu prezintă interacțiuni semnificative cu linezolidul, dar pot manifesta acțiune aditivă de toxicitate hematologică	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea atentă.
	Ribavirina și linezolidul pot provoca mielosupresie	Monitorizarea tabloului sângelui periferic
Isoniazida,rifaximina, etambutol, etionamida, streptomicina, cicloserina, acidul paraaminosalicilic	Nu prezintă interacțiuni cu preparatele antivirale utilizate în COVID-19	

Introducere. Pacienții diagnosticați cu tuberculoză (TBC) pot fi infectați cu COVID-19, iar cei cu vârsta peste 65 de ani, care au funcția respiratorie compromisă din cauza infecției cu TBC sau altor afecțiuni medicale, inclusiv HIV și starea imunodeprimată, prezintă un risc mai mare de infecție severă cu COVID-19. S-a constatat corelația dintre expresia proteinelor gazdei și SARS-CoV-2 și interacțiunea a 26 de proteine din SARS-CoV-2 cu 332 de proteine umane. Este important de menționat că *Mycobacterium tuberculosis* țintește aceleași proteine ale gazdei ca și SARS CoV-2, deci ambele infecții au o afinitate mare față de țesutul pulmonar. Preparatele antivirale, antiinflamatoare, imunomodulatoare, antibacteriene și/sau antimalarice, reprofilate pentru SARS CoV-2, pot prezenta mai multe probleme de eficacitate și siguranță în cazul tratamentului co-infecției TBC și COVID-19. Preparatele antituberculoase, în baza proprietăților farmacocinetice, farmacodinamice și toxicologice, au un risc sporit de interacțiune cu medicamentele utilizate în infecția SARS CoV-2, deși sunt administrate un timp relativ scurt. Interacțiunile de tip farmacocinetic, farmacodinamic și toxicologic între aceste grupe de medicamente prezintă un interes deosebit pentru medicii ftiziopulmonologi, îndeosebi în perioada de tratament intensiv [1, 5, 6, 10, 12].

Materiale și metode. S-a recurs la căutarea în baza de date electronică PubMed a articolelor referitor la interacțiunea preparatelor antituberculoase cu grupele de preparate utilizate în COVID-19. Termenii de căutare utilizați au fost „preparate antituberculoase și COVID-19" „interacțiuni preparate antituberculoase", „interacțiuni antivirale" „interacțiuni imunomodulatoare" „tuberculoza și SARS CoV-2" etc.

Rezultate și discuții. Preparatele antituberculoase pot prezenta interacțiuni cu preparatele antiinflamatoare și imunomodulatoare utilizate în tratamentul pacienților cu tuberculoază și SARS CoV-2. Rifampicina potențial reduce expunerea la inhibitorii JAK-kinazei (baricitinib-cu 34%, ruxolitinib-cu 71%), glucocorticoizii (dexametazonă), preparatele antiinflamatoare-antimalarice (colchicină, hidroxiclorochină) și practic nu interacționează cu antagoniștii IL-1beta (anakinra, canakinumab), antagoniștii receptorilor IL-6 (sarilumab, tocilizumab), vaccinurile împotriva COVID-19 și terapia cu anticorpi (plasma convalescentă, bamkavinimab, casarivimab/imdevimab). Rifabutina și rifapentina, spre deosebire de rifampicină, nu prezintă interacțiuni cu baricitinibul. La asocierea ansamicinelor cu baricitinib, ruxolitinib, dexametazona, colchicina și hidroxiclorochina poate fi necesară ajustarea dozelor preparatelor antiinflamatoare-imunomodulatoare sau monitorizarea atentă. Linezolidul nu prezintă interacțiuni cu medicamentele antiiflamatoare-imunomodulatoare, dar e necesară prudență sau o monitorizare atentă la asocierea cu anakinra, baricitinibul, canakinumabul, ruxolitinibul, sarilumabul și tocilizumabul. Ciprofloxacina potențial poate crește expunerea la ruxolitinib. Isoniazida, etambutolul, rifaximina, pirazinamida, streptomicina, clofazimina, bedacvilina, delamanida, cicloserina, etionamida, levofloxacina, moxifloxacina și acidul para-aminosalicilic nu prezintă interacțiuni cu preparatele antiinflamatoare-imunomodulatoare [5].

Rifampicina poate micșora concentrația hidroxiclorochinei (HCQ) și lopinavir/ritonavirului, posibil, datorită inducerii CYP3A4 cu intensificarea metabolizării acestora. Asocierea isoniazidei și etambutolului cu HCQ crește pericolul de neuropatie periferică, îndeosebi, la pacienții peste 60 ani sau cu diabet zaharat (DZ), ce necesită monitorizarea acestor reacții adverse la pacienții respectivi. Tocilizumabul poate reduce concentrația substraturilor CYP3A4 din cauza inversării efectului interleukinei-6 (IL-6), care inhibă activitatea izoenzimei respective, ce necesită monitorizarea pacienților. Lopinavir/ritonavir poate diminua concentrația moxifloxacinei [11].

Antagoniștii IL-6 (tocilizumab, sarilumab și siltuximab) nu se supun metabolismului cu participarea enzimelor citocromului P-450 din care considerente parametrii farmacocinetici vor rămâne nemodificați la pacienții cu boală hepatică preexistentă. S-a demonstrat, că la bolnavii cu infecția SARS CoV-2 IL-6 diminuează activitatea enzimelor microzomiale hepatice, iar tocilizumabul, sarilumabul și siltuximabul, datorită antagonismului cu IL-6, restabilesc activitatea izoenzimelor CYP. Nivelul CYP poate rămâne crescut după întreruperea tratamentului din cauza perioadei de înjumătățire lungă a preparatelor respective, ce trebuie luat în considerație pentru evaluarea ulterioară a oricăror cerințe de ajustare a dozelor în cazul în care pacienții iau medicamente care sunt metabolizate de enzimele CYP. Efecte similare se pot constata și la administrarea anakinrei, antagonist al IL-1beta. Anakinra este eliminată prin filtrare glomerulară și necesită precauție în ajustarea dozei în cazul insuficienței renale moderate până la severe [8].

Utilizarea glucocorticoizilor în primele etape pentru o perioadă scurtă de timp ar putea reduce inflamația, dar utilizarea pe termen mai lung ar putea duce la riscul activării HIV și/sau TB și chiar eșecul tratamentului antituberculos. Fibroza și patologia pulmonară extinsă secundară TB și COVID-19 pot reduce penetrarea medicamentului la nivelul pulmonilor. Este un factor de risc semnificativ pentru rezultatele negative ale tratamentului sau reactivarea tuberculozei, care se pot constata la tratament de durată cu glu-

cocorticoizi cu dezvoltarea tuberculozei cu rezistentă multiplă sau extinsă [12].

Clorochina manifestă o toxicitate dozodependentă, ce necesită ajustarea dozei de clorochină și hidroxiclorochină în coinfecția COVID-19/TBC. Aceste date trebuie luate în considerare când clorochina, hidroxiclorochina și remdesivirul se administrează împreună cu rifampicină. În acest caz se recomandă trecerea la rifabutină sau regimuri antituberculoase fără rifampicină [12].

Preparatele antituberculoase și antivirale. Rifampicina și rifapentina reduce expunerea la atazanavir, clorochină (CLQ), HCQ și lopinavir/ritonavir, preparate antivirale utilizate în COVID-19, din care considerente administrarea lor concomitentă este contraindicată. Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și dezvoltării aritmiilor fatale, se recomandă monitorizarea cu precauție în caz de combinare a CLQ și HCQ cu medicamentele antituberculoase precum moxifloxacina, bedacvilina, delamanida și clofazimina. Rifampicina prin inducerea CYP3A4 și CYP2D6 crește metabolismul clorochinei la desetilclorochină și bisdesetilclorochină, dar nu s-a determinat dacă acești metaboliți sunt activi împotriva SARS-CoV-2. Pentru tratamentul pacienților co-infectați cu TB/HIV/COVID-19, lopinavir/ritonavir în asociere cu rifampicina nu este recomandat din cauza inducerii citocromului P450. Rifabutina în doză de 150 mg/zi, ca alternativă, poate fi utilizată în asociere cu lopinavir/ritonavir [2, 7, 8, 9].

Folosirea preparatelor pentru tratamentul COVID-19 (lopinavir/ritonavir, clorochină, hidroxiclorochină, tocilizumab, interferon-beta) este permisă la pacienții cu tuberculoză cărora li se prescrie izoniazidă, etambutol, pirazinamidă, etionamidă, protionamidă, streptomicină, kanamicină, amikacină, capreomicină, cicloserină, acid aminosalicilic, terizidon, meropenem, imipenem, iar rifabutina, bedacvilina, levofloxacina și moxifloxacina se recomandă a fi utilizate cu precauție. Rifampicina și rifapentina sunt contraindicate în asociere cu mefloquină, clorochină, hidroxiclorochină deoarece induc izoenzimele citocromului P450 cu accelerarea metabolismul medicamentelor antimalarice-antiinflamatoare și reducerea concentrației, și activității acestora. La pacienții cu tuberculoză care primesc regimuri de chimioterapie I și III, rifampicina trebuie substituită cu rifabutină și rifapentină (în faza de continuare) cu rifabutină. Rifabutina trebuie utilizată conform schemei de 150 mg/zi zilnic. Rifabutina se poate suspenda la 2-3 săptămâni după sistarea tratamentului în COVID-19, cu reluarea ulterioară a administrării rifampicinei. Fluorochinolonele, reieșind din reacțiile adverse, la asocierea cu clorochina și hidroxiclorochina necesită monitorizarea ECG pentru prelungirea intervalului QT. Linezolidul este permis a fi administrat concomitent cu lopinavir/ritonavir și cu precauție cu clorochină, hidroxiclorochină, toxilizumab și interferon-beta. La administrarea medicamentelor antimalarice și linezolid este necesară supravegherea neurologului, oftalmologului din cauza riscului crescut de dezvoltare a nevritei optice. Având în vedere riscul de dezvoltare a trombocitopeniei, este necesară monitorizarea nivelului trombocitelor, în caz de asociere a linezolidului cu tocilizumab și interferon-beta. Combinarea bedacvilinei cu clorochina și hidroxiclorochina necesită monitorizarea ECG pentru prelungirea intervalului QT. Utilizarea tocilizumabului este contraindicată în tuberculoză activă, dar posibilitatea administrării trebuie evaluată de către o comisie medicală, cu condiția ca beneficiile să depășească riscul. Pentru utilizarea clorochinei, hidroxiclorochinei și interferon-beta în tratamentul tuberculozei nu există contraindicații [13].

Preparatele antituberculoase de I și II linie nu manifestă interacțiuni medicamentoase cu acidul acetilsalicilic și heparinele cu masă moleculară mică (dalteparina, enoxaparina) [4].

Nu se recomandă asocierea rifampicinei cu remdesivir, deoarece poate reduce eficacitatea preparatului antiviral din cauza inducției enzimatice. Capacitatea de inducție enzimatică a rifampicinei, care persistă și după întreruperea administrării preparatului, face ca utilizarea mai multor medicamente pentru COVID-19 să fie foarte dificilă pentru pacienții cu terapie antituberculoasă cvadruplă. Rifabutina în aceste situații are un potențial de interacțiuni mai mic. Efectul inhibitor al lopinavir/ritonavirului asupra metabolismului rifabutinei este bine documentat și poate fi necesară o reducere a dozei de rifabutină. Din punct de vedere farmacodinamic, efectele torsadogene aditive ale hidroxiclorochinei trebuie luate în considerare la asocierea cu medicamentele antituberculoase care prelungesc QT, moxifloxacina, delamanida sau bedacvilina. Preparatele pot fi administrate concomitent numai în absența unei alternative și numai cu monitorizare strictă a cordului și ECG. La asocierea preparatelor antituberculoase cu cele antivirale se recomandă monitorizarea funcției hepatice, deoarece mai multe dintre aceste medicamente sunt potențial hepatotoxice. Combinația de hidroxiclorochină și etambutol trebuie utilizată cu prudență din cauza efectele secundare oculare caracteristice ambelor medicamente. La utilizarea remdesivirului și amikacinei e posibilă toxicitatea renală cumulativă ce necesită o monitorizare atentă a funcției renale. Combinația bedacvilinei și delamanidei, substraturi ale CYP3A4, cu lopinavir/ritonavir trebuie utilizată cu precauție datorită inhibării metabolismului, îndeosebi a bedacvilinei. Se recomandă titrarea medicamentelor antituberculoase și monitorizarea QT [2, 3].

Rifampicina potențează activitatea clofaziminei împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, ce argumentează administrarea concomitentă a celor două medicamente în tratamentului tuberculozei cu rezistență multiplă prin sporirea eficacității și inofensivității. Utilizarea concomitentă a preparatelor antituberculoase (delamanida, pretomanida, linezolidul) și antiretrovirale poate potența inhibarea enzimelor hepatice ale citocromului P-450. Delamanida ar avea un potențial redus de inhibare ale izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4, iar metaboliții săi, posibil, au un efect de supresie mai manifest. Linezolidul pare să nu inhibe CYPIA2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 și nici să nu inducă CYP1A, CYP3A și, CYP4A hepatic, dar s-a constatat o creștere de 1,5 ori a nivelurlui CYPP2E și CYPP2B [2, 7].

Concluzii

Preparatele antituberculoase pot fi responsabile preponderent de interacțiuni farmacocinetice și toxicologice cu medicamentele utilizate în tratamentul COVID-19. Rifampicina manifestă cele mai importante interacțiuni cu preparatele antivirale (lopinavir/ritonavir, remdesivir) și antiinflamatoare (clorochina, hidroxiclorochina, tocilizumab). Preparatele antituberculoase de linia a II (bedacvilina, delamanida, linesolid, moxifloxacina) pot prezenta interacțiuni cu medicamentele ce prelungesc QT. Izoniazida, etambutolul, rifaximina, pirazinamida, streptomicina, clofazimina, cicloserina, etionamida, levofloxacina și acidul para-aminosalicilic nu prezintă interacțiuni cu preparatele antiinflamatoare-imunomodulatoare și antivirale.

Bibliografie

1. Bandyopadhyay A., Palepu S., Bandyopadhyay K., Handu S. *COVID-19 and tuberculosis co-infection: a neglected paradigm.* Monaldi Archives for Chest Disease 2020; 90:1437: 518-522.
2. Cerrone M., Bracchi M., Wasserman S.et al. *Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drug*s. Expert Opin Drug Saf. 2020 Jan;19(1):23-41.
3. Lemaitre F., Solas C., Grégoire M. Et al. *Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments.* Fundam.Clin. Pharmacol. 202034: 530-547.
4. Liverpool Drug Interactions Group. *Interactions with Experimental COVID-19 Adjunct Therapies*. 2021 Jan.5p.
5. Liverpool Drug Interactions Group. *Interactions with Experimental COVID-19 Immune Therapies*. 2021 Jan.31p.
6. Liverpool Drug Interactions Group. *Interactions with Experimental COVID-19 Antiviral Therapies*. 2021 Jan.31p.
7. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R.F. *Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals*. Int J Infect Dis. 2019 Jun;83:98-101.
8. Penman S.L., Kiy R.T., Jensen R.L. et al. *Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19.* Br J Pharmacol. 2020; 177: 4353– 4374.
9. Ong C.W.M., Migliori G.B., Raviglione M.et al. *Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC).* Eur Respir J. 2020 Oct 1;56(4):2001727.
10. Saunders M.J., Evans C.A. *COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm*. European Respiratory Journal. 2020; 56: 2001348.
11. Surmelioglu N., Demirkan K. *COVID-19 drug interactions*. Journal of Critical and Intensive Care*, 2020;* 11. 43-45. doi.org/10.37678/dcybd.2020.2409.
12. Tamuzi J.L., Ayele B.T., Shumba C.S. et al. *Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence*. BMC Infect. Dis. 2020; 20, 744.
13. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (под ред. Васильева И. А.). Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2020. 46 с.

CZU: 615.035+616.24-002+614.4
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.21

ASPECTE DE UTILIZARE A ANTIBIOTICELOR LA PACIENȚII CU COVID-19

Marin CHIANU[1], **Ion ARTENI**[2], dr. în șt. med., conf. univ.,
Iurie CRASIUC[2], master în managementul sănătății publice, **Anastasia CARACAȘ**[1],
Eugenia VASILACHE[1], medic-rezident, **Dumitru ȘTÎRBA**[1],
Nicolae BACINSCHI[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]SCM „Gheorghe Paladi”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: chianu.marin@usmf.md

Rezumat

Utilizarea preparatelor antibacteriene la pacienții cu COVID-19 este controversată și necesită acumularea de date convingătoare pentru evitarea prescrierilor excesive și inutile. Tabloul clinic pare a fi prima opțiune și cea mai convingătoare în luarea deciziei de inițiere a antibioticoterapiei, iar datele de laborator (leucocitoza, VSH, limfopenia, proteina C-reactivă, procalcitonina) și radiologice pot facilita luarea deciziei prin monitorizarea adecvată și minuțioasă. Beta-lactaminele (penicilinele, cefalosporinele), inclusiv cele protejate, macrolidele și fluorochinolonele pot fi considerate preparate de primă intenție la pacienții în stare medie-gravă internați în secțiile de terapie. Durata infecției cu SARS CoV-2 de la debutul simptomelor până la momentul internării pot fi decisive pentru inițierea tratamentului antibacterian în contextul sesizării începutului furtunii citokinice, ce va necesita utilizarea antiinflamatoarelor steroidiene.

Cuvinte-cheie: SARS CoV-2, COVID-19, antibioticoterapia, peniciline, cefalosporine, macrolide, fluorochinilone

Summary. **Aspects of antibiotic use in COVID-19 patients**

The use of antibacterial preparations in patients with COVID-19 is controversial and requires the accumulation of convincing data to avoid excessive and unnecessary prescriptions. The clinical picture seems to be the first and most convincing option in making the decision to initiate antibiotic therapy, and laboratory data (leukocytosis, ESR, lymphopenia, C-reactive protein, procalcitonin) and radiological data can facilitate this decision through proper monitoring. Beta-lactams (penicillins, cephalosporins), including protected ones, macrolides and fluoroquinolones can be considered as first-line preparations in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. The duration of SARS CoV-2 infection between symptom onset and hospitalisation may be decisive for initiating antibacterial treatment in the context of noticing the onset of the cytokine storm, which will require the use of steroid anti-inflammatory drugs.

Key-words: SARS CoV-2, COVID-19, antibiotic therapy, penicillins, cephalosporins, macrolides, fluoroquinolones

Резюме. Аспекты применения антибиотиков у больных COVID-19

Использование антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 противоречиво и требует накопления убедительных данных, чтобы избежать чрезмерного и необоснованного назначения. Клиническая картина является первым и наиболее убедительным аргументом для принятия решения о начале антибактериальной терапии, а лабораторные данные (лейкоцитоз, СОЭ, лимфопения, С-реактивный белок, прокальцитонин) и радиологические данные могут облегчить это решение при надлежащем и тщательном мониторировании. Бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), в том числе защищенные, макролиды и фторхинолоны могут рассматриваться как препараты первой линии у госпитализированных больных с умеренной и тяжелой формой COVID19. При инфекции SARS CoV-2, продолжительность с момента появления симптомов и госпитализацией, может иметь решающее значение для начала антибактериального лечения в контексте выявления начала цитокинового шторма, для лечения которого необходимо применение стероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: SARS CoV-2, COVID-19, антибиотикотерапия, пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны

Introducere. Strategiile de utilizare a preparatelor antimicrobiene în infecția cu SARS CoV-2 au evaluat odată cu pandemia, cunoscând controverse importante în funcție de perioada COVID-19, regiuni și experiența acumulată. În prima fază a pandemiei de coronavirus, majoritatea orientărilor naționale și internaționale privind managementul COVID-19 au recomandat ca tratamentul empiric cu antibiotice să fie luat în considerare la toți pacienții cu pneumonie COVID-19 în stare critică, în baza datelor anterioare ale infecției severe cu gripa A. Antibioticele au roluri rezonabile în gestionarea COVID-19, în special pentru tratarea co-infecțiilor bacteriene suspectate sau confirmate. Organizația Mondială a Sănătății a recomandat evitarea antibioticelor în scopul tratamentului COVID-19 decât în prezența co-infecțiilor bacterie-

ne. Cu toate acestea, dovezi în creștere sugerează că o proporție foarte mare de pacienți cu COVID-19 sunt tratați inutil cu antibiotice. Antibioticele au fost prescrise empiric la 70-98% dintre pacienți, în pofida confirmării reduse a infecțiilor bacteriene secundare (7-19%) [1, 2, 3, 5].

Materiale și metode. S-a efectuat o analiză retrospectivă a 43 fișe ale bolii a 16 bărbați și 27 femei, internați în secția terapie a IMSP SCM „Gheorghe Paladi" în 2020. Pacienții au fost internați în stare de gravitate medie (15) sau gravă (28) cu insuficiență respiratorie de gradul I (25), II (17) și III (1). Anamnesticul a relevat că 14 bolnavi nu aveau maladii concomitente, iar 29 sufereau de patologie concomitentă, inclusiv 11-cardiovasculară, 3-endocrină/metabolică, 1-pulmonară și 14-2 sau mai multe comorbidități. S-au studiat simptomele tabloului clinic (febra, tusea, sputa, ralurile), datele de laborator (tabloul sângelui, proteina C-reactivă) și instrumentale (radiografia, tomografia computerizată). Concomitent s-au analizat grupele de antibiotice și preparatele prescrise, momentul inițierii prescrierii și durata utilizării.

Rezultate și discuții. Studiul tabloului clinic ne-a relevat, că 35 pacienți au fost internați cu febră, iar 31 prezentau tusea, care era productivă doar la 1 bolnav, la 21 era uscată, seacă, cu cantități nesemnificative de spută, iar la 21 – fără eliminări de spută. Datele auscultative au remarcat prezența ralurilor la 35 pacienți. Datele de laborator ne-au demonstrat prezența leucocitozei la 18 bolnavi, a leucopeniei la 3, iar la a limfopeniei – la 19. Proteina C-reactivă a fost determinată la 21 bolnavi, dintre care la 16 a fost majorată. Radiografia pulmonilor a demonstrat afectarea pulmonară până la 25% la 7 pacienți, 25-50% – la 22, 51-75% – la 12 și peste 75% – la 1 bolnav. Tomografia computerizată s-a efectuat doar la 2 pacienți.

Toți pacienții au administrat antibiotice, inclusiv 10 – un antibiotic, 28 -2 preparate și 5 – 3 antibacteriene. Antibioticele au fost prescrise practic în ziua internării sau în primele 5 zile. Durata tratamentului antibacterian a durat până la 7 zile la 4, 8-12 zile – la 18 și peste 13 zile – la 21 bolnavi. În calitate de preparate antimicrobiene s-au folosit: cefalosporinele (ceftriaxon, cefepim), macrolidele (claritromicina, azitromicina), aminoglicozidele (amikacina), fluorochinolonele (ciprofloxacina) și derivații de nitroimidazol (metronidazol). Monoterapia cu antibiotice au efectuat 8 pacienți cu cefalosporine și 2 cu macrolide, tratamentul cu 2 antimicrobiene au urmat 28 bolnavi (23 – asocierea cefalosporine+macrolide, 4 – cefalosporine+aminoglicozide, 1 – ciprofloxacină+metronidazol) , iar cu 3 – 5 pacienți. Analiza rezultatelor tratamentului a demonstrat că 18 bolnavi s-au vindecat, la 23 starea s-a ameliorat, iar 2 au fost transferați în secția terapie intensivă.

Patologia respiratorie în infecția cu SARS Cov-2 poate evalua sub formă de co-infecție virală cu alți agenți virali (gripa, virozele etc.), asocierea infecției virale și bacteriene și pneumonie bacteriană secundară. Pneumonia bacteriană secundară poate surveni în faza inițială a infecției respiratorii virale sau în timpul fazei de recuperare. Caracteristicele infecției bacteriene: sputa, leucocitoză peste $10x10^9$, neutrofile nesegmentate peste 10%, procalcitonina peste 0,5 ng/ml în timp ce pentru infecția SARS CoV-2 – leucocite normale, limfopenie, procalcitonina normală sau sub 0,5 ng/ml. La pacienții cu insuficiență respiratorie ușoară-moderată cu COVID-19 și fără semne evidente de infecție bacteriană, probabilitatea asocierii infecției virale și bacteriene este redusă, iar administrarea antibioticelor nu este necesară. Agravarea treptată a insuficienței respiratorii în I săptămână de prezentare (pacienții care au început să primească forme non-invazive de oxigen suplimentar și apoi urmează o ventilație mecanică invazivă) este mai probabil cauzată de progresia COVID-19 decât a unei pneumonii bacteriene secundare suprapuse. (6).

O revizuire sistematică recentă a arătat că ratele coinfecțiilor bacteriene raportate la pacienții cu COVID-19 par a fi de 7%, crescând la 14% în studiile care includ doar pacienții din secția terapie intensivă. Aceste date sugerează o frecvență semnificativ mică a coinfecțiilor COVID-19 comparativ cu cazurile severe de gripă A H1N1 din 2009, dar rate similare cu pacienții cu sindrom respirator din Orientul Mijlociu – CoV și boala SARS-CoV. *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae și Streptococcus pyogenes* par să fie mai puțin frecvente la pacienții cu COVID-19, în timp ce cele mai frecvente bacterii izolate sunt *Mycoplasma pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa și Haemophilus influenzae*. Un studiu recent din Regatul Unit a arătat că incidența co-infecțiilor bacteriene confirmate timpuriu (0-5 zile după internare) este mai mică decât suprainfecțiile detectate în cursul spitalizării. Majoritatea suprainfecțiilor diagnosticate au fost cauzate de bacili gram negativi, inclusiv *Enterobacter spp., Pseudomonas spp. și Serratia spp*. Datele privind prevalența microorganismelor polirezistente la pacienții cu COVID-19 sunt rare. Studiile viitoare vor fi cruciale pentru a obține date convingătoare despre mortalitatea pacienților cu COVID-19 cu coinfecții bacteriene pentru a rezolva dilema cu privire la momentul oportun pentru începerea terapiei cu antibiotice. Este important să subliniem că, fără o justificare argumentată, utilizarea nerațională a an-

tibioticelor la pacienții cu COVID-19 crește riscul de efecte secundare, interacțiuni medicamentoase și selecția microbilor polirezistenți [3].

Un șir de studii au relatat, că antibioticele au fost inițiate la internare la 59% pacienți cu COVID-19, în pofida absenței unor dovezi definitive de coinfecție bacteriană, iar 98% din aceste prescripții erau empirice cu administrarea antibioticelor cu spectru larg, destinate unei game largi de bacterii. Utilizarea excesivă a acestor antibiotice poate stimula rezistența antimicrobiană. Exagerarea prematură a posibilelor tratamente pentru COVID-19 ar putea, de asemenea, crește prescripția antibioticelor. Acest lucru a fost observat pentru antibioticul azitromicină în combinație cu medicamentul hidroxiclorochină. Totuși, există posibilitatea ca un număr mare de persoane să ia antibiotice în încercări greșite de autotratament pentru a se proteja de virus, lucru foarte răspândit în comunitățile în curs de dezvoltare în care antibioticele pot fi ușor obținute fără prescripție medicală. (5).

În cadrul unui studiu scoțian (820 pacienți) s-a constatat, că antibioticele în ziua internării au fost prescrise în 62,4%, dintre care empiric în 92,5% cazuri, iar la 59,9% s-au administrat intravenos. Cea mai frecventă indicație de prescriere a fost infecțiile sistemului respirator, urmată de infecția tractului urinar, pielii și țesuturilor moi, infecția sistemică, gastrointestinală, iar în 20,7% nu s-a înregistrat nicio indicație. Cele mai frecvent prescrise antibiotice au fost amoxicilina, doxiciclina și co-amoxiclavul, iar la bolnavii în stare critică -meropenem, piperacilina-tazobactam și co-amoxiclav. Calea intravenoasă de administrare a antibioticelor s-a menționat în 41,3% în secțiile medicale și geriatrice și 94,2% în terapia intensivă. Prescrierea a fost empirică în 89,8% în secțiile medicale și geriatrice, și 72,2% în terapia intensivă. Timpul mediu de la internare până la prescriere a fost de 2 zile (intervalul 1 la 7) în secțiile medicale și geriatrice și 14 zile (intervalul 1 la 28) în situații critice (4).

Concluzii

În baza analizei tratamentului efectuat s-a concluzionat:

- Criterii pentru prescrierea preparatelor antimicrobiene au servit: starea de gravitate medie sau gravă cu 1 sau mai multe comorbidități; datele obiective (febra, tusea, sputa, raluri); investigațiile de laborator (leucocitoza, VSH, proteina C-reactivă) și radiologice (afectarea a 25-75%).
- Determinarea parametrilor care indică prezența furtunii citokinice (PCR, LDH, VSH, procalcitonina) ar permite diferențierea picului procesului inflamator de asocierea infecției bacteriene, îndeosebi la pacienții internați de la debutul simptomelor în săptămâna a II-a (8-14 zi).
- Strategia de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 corespunde tacticilor stipulate și în alte regiuni în baza ghidurilor naționale și/sau internaționale, recomandărilor OMS;
- S-a determinat utilizarea grupelor (cefalosporine, macrolide, aminoglicozide, fluorchinolone), preparatelor (ceftriaxon, cefepim, claritromicină, azitromicină, ciprofloxacină) și/sau asocierilor (cefalosporine+macrolide, cefalosporine + fluorchinolone, cefalosporine+aminoglicozide) de antibiotice similar remarcate în alte studii și recomandări;
- Antibioticele s-au prescris la toți pacienții cu formă medie și gravă din primele zile ale internării pe o durată cea mai frecventă de 8-14 zile (90% bolanvi);
- Mai frecvent s-a recurs la o asociere de 2 antibacteriene (65%) dintre care în 53% cefalosporinele + macrolidele.

Bibliografie

1. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J.et al. *Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey.* J. Antimicrob. Chemother. 2020 Nov 1;75(11):3386-3390.

2. Langford B.J., So M., Raybardhan S.et al. *Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis.* Clin Microbiol Infect. 2021 Jan 5:S1198-743X(20)30778-3.

3. Mussini C., Falcone M., Nozza S.et al. *Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT).* Clin Microbiol Infect. 2021 Jan 18:S1198-743X(20)30770-9.

4. Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L.et al. *Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals.* J. Infect. 2020 Dec; 81(6): 952-960.

5. Usman M., Farooq M., Hanna K. *Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19.* Sci Total Environ. 2020 Nov 25; 745: 141053.

6. Wu C.P., Adhi F., Highland K. *Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19.* Cleve Clin J Med. 2020 Nov 2;87(11):659-663.

CZU: 615.035+616.24-002+614.4
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.22

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI PNEUMONIILOR COMUNITARE LA PACIENȚII CU COVID-19

Carolina CATCOV[1], Svetlana CHIȘLARU[2], Ina POGONEA[1], dr. în șt. med., conf. univ.,
Nicolae BACINSCHI[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: catcov.carolina@usmf.md

Rezumat

Tabloul clinic (febra, tusea, sputa, modificările auscultative), parametrii sângelui periferic (leucocitoza, VSH) și datele radiologice constituie la moment criteriile ce permit a suspecta pneumonia bacteriană la pacienții cu infecția SARS CoV-2 și indicarea tratamentului antibacterian. Inițierea antibioticoterapiei este empirică prin luarea în considerație a agenților patogeni cel mai probabil implicați în pneumonia comunitară (*Str. pneumoniae, St. aureus, Kl. pneumoniae, Haemofillus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia , Ps. aeruginosa*). Beta-lactaminele (cefalosporinele, carbapenemii), beta-lactaminele protejate, macrolidele și fluorchinolonele sunt grupele de preparate cele mai frecvent administrate, iar asocierile cefalosporine+macrolide și cefalosporine+fluorchinolone constituie ponderea cea mai importantă a tratamentului antibacterian în scopul de a cuprinde flora bacteriană, gram-pozitivă sau gram-negativă, și atipică.

Cuvinte-cheie: Pneumonie comunitară, infecția SARS CoV-2, tratament antibacterian.

Summary. Peculiarities of community-acquired pneumonia treatment in patients with COVID-19

The clinical picture (fever, cough, sputum, auscultatory changes), peripheral blood parameters (leukocytosis, ESR) and radiological data are currently the criteria for suspecting bacterial pneumonia in patients with SARS CoV-2 infection and for indication of antibacterial treatment. The initiation of antibiotic therapy is empirical by taking into account the pathogens most likely involved in community-acquired pneumonia (*Str. pneumoniae, St. aureus, Kl. pneumoniae, Haemofillus influenzae, Mecoplasma pneumoniae, Chlamydia, Ps. aeruginosa*). Beta-lactams (cephalosporins, carbapenems), protected beta-lactams, macrolides and fluoroquinolones are the most commonly administered groups, and the combinations of cephalosporins + macrolides and cephalosporins + fluoroquinolones constitute the most used groups of antibacterial treatment in order to include bacterial flora, gram-positive or gram-negative, and atypical.

Key-words: Community-acquired pneumonia, COVID-19, antibacterial therapy.

Резюме. Особенности лечения внебольничной пневмонии у больных COVID-19

Клиническая картина (лихорадка, кашель, мокрота, аускультативные данные), параметры периферической крови (лейкоцитоз, СОЭ) и радиологические данные в настоящее время являются критериями подозрения бактериальной пневмонии и начала антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией SARS CoV-2. Начало антибактериальной терапии является эмпирическим с учетом наиболее вероятных возбудителей внебольничной пневмонии (*Str. pneumoniae, St. aureus, Kl. pneumoniae, Haemofillus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Ps. aeruginosa, Chlamydia pneumoniae*). Бета-лактамы (цефалоспорины, карбапенемы), защищенные бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны являются наиболее часто применяемыми группами, а комбинации цефалоспоринов + макролидов и цефалоспоринов + фторхинолонов покрывают спектр наиболее вероятных возбудителей, грам-положительной, грамотрицательной и атипичной флоры.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, COVID-19, антибактериальная терапия.

Introducere. Infecțiile tractului respirator inferior au avut un impact major asupra sănătății publice în ultimele două decenii, când la finele anului 2020, a fost identificat beta-coronavirusul SARS-CoV care provoacă la oameni o infecție extrem de severă cu letalitate înaltă, până atunci coronavirusurile fiind considerate agenți patogeni care cauzează boli de gravitate ușoară-medie ale tractului respirator superior (cu letalitate cazuistică). Sindromul respirator acut sever (SARS), sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și boala Coronavirus 2019 (COVID-19) sunt patologii grave ce necesită abordare multilaterală. Sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a prezentat o provocare medicală și socială pentru sistemele de sănătate la nivel mondial. În pandemiile anterioare, studiile au considerat, că coinfecția bacteriană și infecția bacteriană secundară sunt considerați factori critici de risc pentru severitatea și rata mortalității. Studiile recente au sugerat că doar 7-19% dintre pacienții cu COVID-19 dezvoltă infecție bacteriană, deși majoritatea au început antibioticoterapia înainte de a fi depistată și confirmată

infecția bacteriană. Multe decizii au fost luate cu dovezi științifice și experiență clinică limitată, în special în ceea ce privește tratamentele pentru pacienții spitalizați COVID-19, inclusiv la administrarea de antibiotice [Garcia-Vidal C.,2021, Liu C.,2021, Martinez-Guerra B.A.,2021].

Materiale și metode. S-a efectuat o analiză aleatorie a 70 fișe medicale a 25 bărbați și 45 femei, internați în secția terapie/cardiologie a IMSP SCM „Arhanghel Mihail" în septembrie 2020 diagnosticați cu pneumonie comunitară viruso-bacteriană. Vârsta bolnavilor a variat de la 40 la 80 ani, respectiv 40-50 ani – 8 pacienți, 51-60 ani – 12 pacienți, 61-70 ani – 36 pacienți și 71-80 ani – 14 pacienți. Durata medie de spitalizare a constituit 12,4 zile (6-18 zile). Din numărul total de pacienți 30 au fost internați în stare de gravitate medie și 27 pacienți în stare gravă, dintre aceștia: cu insuficiență respiratorie de gradul I (2) și II (38), cu detresă respiratorie (2) și insuficiența respiratorie acută hipoxică (7). Din anamnestic am determinat că 10 bolnavi nu aveau maladii concomitente, iar 60 sufereau de comorbidități, respectiv 1-3 patologii – 44 bolnavi, 4-6 maladii – 15 și 7 maladii – 1 pacient. S-au sistematizat simptomele caracteristice tabloului clinic (febra, tusea, sputa, ralurile), datele de laborator (tabloul sângelui, proteina C-reactivă) și radiologice. Tratamentul antibacterian s-a analizat prin aprecierea grupelor de antibacteriene și preparatele administrate, momentul inițierii antibioticoterapiei și durata utilizării medicamentelor.

Rezultate și discuții. Simptomele obiective ale asocierii infecției bacteriene au constituit febra, determinată la 66 pacienți, tusea – la 57, care era productivă doar la 8 și neproductivă la 49 bolnavi. La analiza tabloului sângelui periferic s-a constatat un nivel normal al leucocitelor la 57 și prezența leucocitozei la 13 bolnavi, Proteina C-reactivă a fost determinată la toți pacienții, dintre care la 57 a fost majorată.

Radiografia pulmonilor a demonstrat afectarea pulmonară până la 25% la 30 pacienți, 25-50% – la 26, 51-75% – la 12 și peste 75% – la 2 bolnavi. Toți pacienții internați și incluși în studiul retrospectiv au administrat antibiotice în felul următor: 8 pacienți – un antibiotic, 52 pacienți – 2 preparate antimicrobiene și 10 pacienți – 3 antibacteriene. Antibioticele au fost prescrise practic din ziua internării sau în primele 3 zile. Durata tratamentului antibacterian a durat până la 7 zile la 5 bolnavi, 8-12 zile – la 65 bolnavi. S-au utilizat antimicrobienele din următoarele grupe: cefalosporine (ceftriaxon), macrolide (claritromicina, azitromicina), aminoglicozide (gentamicina), fluorochinolone (ciprofloxacina, moxifloxacina), carbapenemi (meropenem) și glicopeptide (vancomicina). Monoterapia cu antibiotice au efectuat 8 pacienți dintre care 7 – cu ceftriaxon și 1 cu meropenem, tratamentul cu 2 antimicrobiene au urmat 52 bolnavi (31 – asocierea cefalosporine+macrolide, 16 – ceftriaxon+ciprofloxacină/moxifloxacină, 5 – ceftriaxon+gentamicină), iar cu 3 preparate antimicrobiene din diverse grupe – 4 pacienți, însă nu s-au administrat concomitent ci s-a schimbat un antibiotic pe altul, la ineficiența primului. Analiza rezultatelor tratamentului a demonstrat că 52 bolnavi s-au vindecat, la 12 starea s-a ameliorat, iar 6 au fost transferați în secția terapie intensivă.

Factori etiologici la pacienții cu pneumonie comunitară internați în staționar cel mai frecvent sunt *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenza, Chlamydia pneumoniae, Legionella spp*. Preparatele de elecție în inițierea tratamentului ambulator la pacienții fără comorbidități se consideră amoxicilina sau doxiciclina sau macrolidele, iar la cei cu comorbidități – amoxicilină/acid clavulanic sau cefalosporine+doxiciclină sau macrolide, precum și monoterapia cu fluorochinolone (Modi A.R., 2020).

Streptococcus pneumoniae este o cauză frecventă a infecțiilor comunitare ale căilor respiratorii cu dezvoltarea răspunsurilor inflamatorii și imune. S-a constatat că cel puțin 40% din izolatele clinice erau rezistente la cel puțin 1 antibiotic utilizat în mod obișnuit pentru tratamentul empiric al infecțiilor cu pneumococi. Antibioticele macrolide sunt încă utilizate ca opțiune de tratament pentru infecțiile pneumococice, cu toate că ratele de rezistență variază între 20% și 40%. Aceste valori ridicate ale rezistenței la macrolide sunt în mare parte legate de creșterea consumului global de antibiotice macrolide. Având în vedere creșterea ratei de rezistență la macrolide și rezistența pneumococilor la alte clase de antibiotice este necesară obținerea de noi antibiotice pentru tratamentul infecțiilor rezistente. [Micek S.T.,2020]

Pacienții internați trebuie să inițieze tratamentul antibacterian fie cu fluorochinolonă respiratorie, fie cu o combinație beta-lactamine+macrolide, iar bolnavii internați în terapie intensivă trebuie să primească o beta-lactamină+macrolide sau fluorochinolonă respiratorie. Doxiciclina poate fi utilizată ca alternativă la macrolide sau fluorochinolone respiratorii, la pacienții cu interval QT prelungit, pentru a acționa asupra microorganismelor atipice precum *Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila și Mycoplasma pneumoniae*. La pacienții alergici la peniciline, aztreonamul trebuie utilizat în asociere cu aminoglicozide sau fluorochinolone respiratorii. Pacienții care ar fi putut expuși gripei, au avut antecedente de consum de droguri injectabile sau boli pulmonare structurale, abces pulmonar, infiltrate cavitare sau obstrucție endobronșică vor necesita vancomicină sau linezolid pentru a acționa asupra *Sta-*

ph. aureus rezistent la meticilină dobândit în comunitate. În cazul în care evaluarea microbiologică nu reușește să identifice un microorganism cauzal, trebuie luați în considerare factorii de risc individuali ai pacientului ca într-un final să se aleagă un antimicrobian cu acoperire pentru stafilococi meticilinrezistenți, *Ps. aeruginosa* sau agenții patogeni atipici (Modi A.R., 2020, Nair G.B., 2020).

Antimicrobienele utilizate în tratamentul pneumoniei comunitare includ macrolide (singure sau în combinație cu β-lactame), amoxicilină (singură sau în combinație cu un macrolid), fluorochinolone și cefalosporine de generația a III combinate cu macrolide. Rezistența antimicrobiană este o amenințare globală pentru sănătate care continuă să se dezvolte și a contribuit la schimbarea epidemiologiei pneumoniei bacteriene comunitare, precum și la ineficiența tratamentelor utilizate în mod obișnuit. Etiologia pneumoniilor comunitare diferă între țări și în timp, dar *Str. pneumoniae* rămâne cel mai frecvent agent patogen bacterian cauzal, indiferent de stare, vârstă sau comorbidități. Agenții patogeni cauzali suplimentari includ *Haemophilus influenzae, Staph. aureus* și agenții patogeni atipici *Mycoplasma pneumoniae și Chlamydia pneumoniae*. Agenții patogeni gram-negativi, precum *Klebsiella pneumoniae*, sunt mai rar responsabili de pneumonia comunitară, dar rezistența lor la antibiotice poate fi multiplă, extinsă și totală. Bacteriile respiratorii atipice, *Mycoplasma pneumoniae și Chlamydia pneumoniae*, sunt izolate tot mai frecvent și s-a emis ipoteza că aceste bacterii ar putea deveni principala cauză bacteriană a pneumoniilor comunitare. Rezistența antimicrobiană la macrolide și la alți agenți utilizați în mod obișnuit pentru tratarea pneumoniei comunitare a devenit tot mai răspândită în rândul *Str. pneumoniae* și al agenților patogeni atipici precum *Mycoplasma pneumoniae* [Sharma R.,2020].

Tratamentul empiric ar trebui să fie confirmat prin antibioticogramă (tulpinile locale cu rezistența la antibiotice), cu o acoperire a microorganismelor cu polirezistență cauzată de factorii de risc individuali ai pacienților și instituționali. Trecerea rapidă la terapia antimicrobiană direcționată, ghidată de teste diagnostice, poate reduce rezistența la antibiotice și reacțiile adverse asociate de antibiotice. Monitorizarea clinică și radiografică adecvată după finalizarea cursului de antibiotice pentru a evalua eșecul tratamentului este un subiect de dezbatere continuă (Modi A.R.,2020).

Distincția infecțiilor bacteriene de infecțiile virale este o provocare clinică care determină adesea utilizarea inutilă a antibioticelor. În timpul pandemiei SARS-CoV-2, s-a observat o creștere multifactorială a prescripțiilor de antimicrobiene la pacienții care prezintă COVID-19 sever, în ciuda unei prevalențe scăzute a coinfecțiilor bacteriene la internare. Acești factori includ dificultatea de a obține probe respiratorii, o deficiență a programelor de supraveghere și administrare antimicrobiană și absența tratamentelor antivirale bazate pe dovezi. Pandemia reprezintă o provocare pentru programele de administrare antimicrobiană, iar mai multe recomandări includ obținerea de probe microbiologice la internare, întreruperea timpurie sau descalarea odată ce infecția bacteriană este exclusă și aplicarea duratei adecvate a tratamentului. Impactul pe termen lung local și global al pandemiei COVID-19 asupra ratelor de rezistență antimicrobiană și a consumului de antimicrobiene sunt încă de cunoscut. [Martinez-Guerra B.A.,2021].

Prescripția antimicrobiană excesivă poate fi cauzată de întreruperea programelor de administrare antimicrobiană datorită redistribuirii forței de muncă în timpul pandemiei și scăderii supravegherii în primele luni ale pandemiei. Creșterea utilizării de antimicrobiene posibil a fost inițial determinată de experiența la pacienții cu gripă severă, care aveau mai frecvent coinfecții bacteriene la internare (11-35%). Creșterea prevalenței florei atipice în etiologia pneumoniilor comunitare din ultimul deceniu a cauzat o frecvența ridicată de utilizare a antibioticelor pentru acoperirea acesteia, îndeosebi a azitromicinei în faza incipientă a pandemiei. OMS nu a recomandat tratamentul empiric de rutină cu antibiotice la pacienții fără forma severă de COVID-19, precum și împotriva acoperirii florei atipice, reieșind din prevalența scăzută a coinfecțiilor bacteriene și atipice. În pofida acestor recomandări, a fost raportată o creștere a consumului de antibiotice, în special ceftriaxon și azitromicină [Martinez-Guerra B.A.,2021].

Concluzii

- Criterii pentru internare au servit aflarea pacienților în grupul de risc: vârsta predominantă peste 61 ani; starea de gravitate medie, gravă sau critică (detresă respiratorie, insuficiență respiratorie hipoxică); prezența comorbidităților la majoritatea pacienților;
- Tabloul clinic (febra – 66, tusea – 57, sputa – 20 cazuri), datele de laborator (leucocitoza – 13, majorarea proteinei C-reactive – 56) se încadrează în criteriile de spitalizare și prescriere a antibioticelor;
- Pentru tratamentul antibacterian s-au prescris cefalosporinele (ceftriaxon), carbapenemii (meropenem), macrolide (claritromicină, azitromicină), aminoglicozide (gentamicină), fluorochinolone (ciprofloxacină, moxifloxacină), glicopeptide (vancomicină);
- Mai frecvent s-a recurs la o asociere de 2 antibacteriene (74%) (cefalosporine+macrolide, cefalosporine+fluorochinolone, cefalosporine+ aminoglicozide), iar în 50 % cazuri s-a recurs la cefalosporinele + macrolidele;

- Antibioticele s-au prescris la toți pacienții cu formă medie și gravă din primele zile ale internării pe o durată de 8-12 zile (94,5% bolnavi);
- Inițierea tratamentului antibacterian în staționar și principiile de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 corespunde tacticilor stipulate și în alte regiuni/țări în baza ghidurilor naționale și/sau internaționale, recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății;

Bibliografie

1. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E. et al. *Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study.* Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):83-88.

2. Liu C., Wen Y., Wan W. et al. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107157. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107157.

3. Martinez-Guerra B.A., Gonzalez-Lara M.F., de-Leon-Cividanes N.A. et al. *Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic.* Antibiotics (Basel). 2021 Feb 11; 10(2) :182.

4. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C.et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.

5. Micek S.T., Simmons J., Hampton N., Kollef M.H. *Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with Streptococcus pneumoniae infection.* Medicine (Baltimore). 2020 May; 99(18): e20145.

6. Modi A.R., Kovacs C.S. *Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment.* Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020 March, 87 (3): 145-151;

7. Nair G.B., Niederman M.S. *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU.* Pharmacol Ther. 2020 Aug 15:107663.

8. Sharma R., Sandrock C.E., Meehan J., Theriault N. *Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin.* Clin. Drug Investig. 2020 Oct; 40(10):947-960.

CZU: 616.151:578.834.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.23

CO-INFECȚIILE BACTERIENE PULMONARE ŞI ANTIBIOTICOREZISTENȚA ÎN SARS-COV-2: COALESCENȚA SUMBRĂ A LUMII POST-COVID-19

Victor BOTNARU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Doina RUSU**[1,2], dr. în şt. med., conf. univ., **Cristina TOMA**[1,2], asist. univ., competitor

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMPS Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

Rezumat

Introducere. Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plina desfăşurare, mai multe țări raportând un al treilea val de infecție. Injuria severă a barierei epiteliale, provocată de acțiunea virușilor respiratori (inclusiv coronaviruși), facilitează invazia tractului respirator cu alți germeni – virali, fungici sau bacterieni. *Materiale şi metode.* În studiu au fost incluși 92 pacienți internați cu pneumonie COVID-19 și 68 cazuri de pneumonie nosocomială (PN) non COVID-19. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate secreţiile bronșice (expectoraţii libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar – LBA). Compararea diferenţelor dintre variabilele loturilor analizate cu diferite valori a fost efectuată utilizând testul $\chi 2$ sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0. *Rezultate.* Din lotul de 92 pacienți internați cu SARS-CoV-2 69,5% (64/92) pacienți au fost eligibili pentru criteriul de infecție bacteriană secundară (IBS) pulmonară intraspitalicească. În total au fost analizate 84 culturi bacteriene, dintre care germenilor din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%). Cel mai des au fost izolaţi *K.pneumoniae, E.faecium, Acinetobacter spp.* şi *Ps.aeruginosa.* În lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$) faţă de lotul PN. *Concluzii.* Studiul a evidenţiat unele diferenţe etiologice şi de antibiorezistenţă ale infecţiilor bacteriene secundare pulmonare în SARS-CoV-2, comparativ cu pneumoniile nosocomiale non COVID-19. În grupul pacienților cu IBS SARS-CoV-2 ponderea agenților patogeni pandrogrezistenți este mai mare comparativ cu PN. Astfel, inițierea tratamen-

tului antibacterian empiric în co-infecţiile pulmonare la pacienţii cu SARS-CoV-2 necesită o argumentare demonstrată, iar schemele de tratament necesită ajustare imediată la obţinerea datelor despre antibioticorezistenţă în fiecare caz separat.

Cuvinte-cheie: suprainfectiile bacteriene, pneumoniile nosocomiale, COVID-19, antibioticorezistenta.

Summary. Pulmonary bacterial co-infections and antibiotical resistance in SARS-COV-2: the dark coalescence of post-covid-19 world

Background. A third wave of COVID-19 infection is now sweeping across the globe. Severe injury of the epithelial barrier, caused by the action of respiratory viruses (including coronaviruses), facilitates the invasion of the respiratory tract with other germs, like viruses, fungy or bscteria. *Methods.* 92 inpatients with COVID-19 pneumonia and 68 inpatients with nosocomial pneumonia (NP) non COVID-19 were enrolled in our study. For microbiological assessment sputum samples were collected. Statistical analysis performed using the $\chi 2$ test (Statistica software, version 7.0). *Results.* From the 92 COVID-19 patients 64 (69,2%) were dignosed with secondary nosocomial bacterial infection (SNBI). Overall ESKAPE agents, like *K.pneumoniae, E.faecium, Acinetobacter spp.* and *Ps.aeruginosa* were highly detected in SARS-CoV-2 group – 85,7%. in opposed to non COVID-19 group, bacterial agents isolated from the patients with SARS-CoV-2 SNBI manifested higher rate of antibiotical panresistance ($p < 0,05$). *Conclusions.* The study showed some etiological and antibiotic resistance differences of COVID-19 SNBI, compared to non SARS-CoV-2 NP and a higher rate of antibiotical panresistance in COVID-19 group. Thus, the empirical treatment in bacterial co-infections in SARS-CoV-2 patients requires proven argumentation and adjustment to antibiotic resistance data in each case separately.

Key-words: bacterial suprainfections, nosocomial pneumonia, COVID-19, antibiotical resistance.

Резюме. Легочные бактериальные ко-инфекции и антибактериальная резистентность при sars-cov-2: роковая коалиция будущего пост-COVID-19

Введение. На сегодняшний день многие страны переживают пик третьей волны глобальной пандемии SARS-CoV-2. Нарушение целостности эпителиального барьера, вызванное действием респираторных вирусов (в том числе и коронавирусов), способствует присоединению вторичной инфекции – вирусной, грибковой или бактериальной. *Материалы и методы*. В ходе исследования мы проанализировали 92 случая пневмоний, вызванных COVID-19, и 68 случаев нозокомиальных пневмоний (НП) non-COVID-19. Мы провели бактериологический анализ мокроты, а также оценили чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Статистический анализ был проведен при помощи программы Statistica 7.0. *Результаты*. Вторичная внутрибольничная бактериальная инфекция легких (ВВБИЛ) была диагносцированна у 69,5% (64/92) пациентов с SARS-CoV-2. Из 84 бактериальных культур, выделенных у пациентов с COVID-19, 72 колонии (85,7%) принадлежали группе возбудителей ESKAPE: *K.pneumoniae, E.faecium, Acinetobacter spp.* и *Ps.aeruginosa.* Панрезистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в этой группе пациентов была значительно выше, чем в группе пациентов nonCOVID-19 ($p < 0,05$). *Выводы*. В ходе нашего исследования были выявлены определенные этиологические отличия и разная степень бактериальной чувствительности к антибиотикам при ВВБИЛ у пациентов с SARS-CoV-2 по сравнению с НП non-COVID-19. При этом, и панрезистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в этой группе пациентов была значительно выше. Таким образом, назначение эмпирического бактериального лечения при ВВБИЛ при инфекции SARS-CoV-2 должно быть аргументированным и строго соответствовать результатам бактериальной чувствительности к антибиотикам в каждом отдельном случае.

Ключевые слова: bактериальные суправинфекции, нозокомиальная пневмония, COVID-19, антибиотикорезистентность.

Introducere. Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plina desfăşurare, mai multe ţări raportând un al treilea val de infecţie. Către sfârşitul lunii martie 2021 OMS raportează peste 126 mln cazuri noi de infecţie confirmată, dintre care 2,7 mln soldate cu deces [1]. În Republica Moldova la moment au fost confirmate peste 225 mii cazuri de COVID-19, care la 4700 pacienţi a avut o evoluţie nefastă.

Injuria severă a barierei epiteliale, provocată de acţiunea viruşilor respiratori (inclusiv coronaviruşi), facilitează invazia tractului respirator cu alţi germenii – virali, fungici sau bacterieni [2, 3]. Conform datelor raportate din seriile de pacienţi COVID-19 din Wuhan, China [4, 5], infecţia bacteriană secundară (IBS) pulmonară are o incidenţă de 10-15% printre pacienţii spitalizaţi cu COVID-19, iar rata deceselor printre aceşti pacienţi poate atinge 50%. O incidenţă mai mică (9%) de IBS a fost raportată în unul din studiile din SUA, în care au fost analizaţi 289 pacienţi cu COVID-19 [6]. Riscul de deces printre pacienţii COVID-19 şi co-infecţie bacteriană secundară a fost de 3 ori mai mare faţă de pacienţii fără IBS. Astfel, devine absolut necesară recunoaşterea promptă a acestor co-infecţii, iar iniţierea cât mai precoce a tratamentului antibacterian reprezintă cheia unui tratament de succes în COVID-19 [7] cu riscul de schimbări radicale în profilul de antibioticorezistenţă bacteriană.

Materiale şi metode. În studiu au fost incluşi 92 pacienţi internaţi cu pneumonie COVID-19 în secţia Terapie generală cu Alergologie din IMSP SCR „Timofei Moşneaga” în perioada 1 august 2020 – 1

Tabelul 1

Etiologia co-infecţiilor bacteriene pulmonare intraspitaliceşti în lotul COVID-19 (84 tulpini)

Agentul patogen	n	%	95% CI
E.faecium	15	17,9	0,06-0,19
K.pneumoniae	34	40,5	0,18-0,35
Acinetobacter spp.	10	11,9	0,03-0,14
Ps.aeruginosa	9	10,7	0,04-0,16
Enterobacter spp.	3	3,6	0,005-0,075
E.coli	3	3,6	0,005-0,075
S.heamolyticus	3	3,6	0,01-0,09
Proteus mirabilis	2	2,4	0,005-0,075
Burkholderia cepacia	2	2,4	0,005-0,075
K. oxytoca	1	1,2	0,001-0,058
S.maltofilia	2	2,4	0,005-0,075

martie 2021. În analiza etiologică a IBS intraspitaliceşti au fost incluşi pacienţii, care au întrunit criteriile de diagnostic ale PN, iar colectarea probelor de spută a fost efectuată după 48 ore de la momentul internării în staţionar [8]. În scopul evidenţierii unor particularităţi etiologice şi ale antibioticorezistenţei la evaluarea rezultatelor examenului bacteriologic în IBS COVID-19 în studiul au fost incluse 68 cazuri de PN non COVID-19 internate în IMSP SCR „Timofei Moşneaga" în perioada ianuarie 2010 – decembrie 2014. Multidrogrezistenţa a fost definită ca şi rezistenţa bacteriană la cel puţin 1 antibiotic din cel puţin 3 clase diferite de antibacteriene [9]. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate secreţiile bronşice (expectoraţii libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar – LBA). Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru sputocultură $\geq 10^6$ UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal $\geq 10^5$ UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml. Sensibilitatea la preparate antibacteriene a tulpinilor izolate a fost testată prin metoda difuziometrică pe mediile de agar. Statisticile descriptive ale variabilelor analizate au fost prezentate ca valori procentuale. Compararea diferenţelor dintre variabilele loturilor analizate cu diferite valori a fost efectuată utilizând testul $\chi 2$ sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0.

Tabelul 2

Germenii bacterieni izolaţi în grupurile PN versus COVID-19

Agenţii patogeni	Grupul PN N=107		Grupul COVID-19 N=84		p
	n	%	n	%	
E.faecium	0	0	15	17,9	**< 0,0001**
S.aureus	6	5,6	0	0	**<0,04**
K.pneumoniae	14	13,1	34	40,5	**< 0,0001**
Acinetobacter spp.	16	14,9	10	11,9	> 0,05
Ps.aeruginosa	23	21,5	9	10,7	**0,05**
Enterobacter spp.	11	10,3	3	3,6	**0,05**
Str.viridans	25	23,4	0	0	**< 0,0001**
E.coli	5	4,7	3	3,6	> 0,05
Str.pneumoniae	3	2,8	0	0	> 0,05
Str. β-hemolyticus	3	2,8	0	0	> 0,05
Str.pyogenes	1	0,9	0	0	> 0,05
S. heamolyticus	0	0	3	3,6	> 0,05
Proteus mirabilis	0	0	2	2,4	> 0,05
Burkholderia cepacia	0	0	2	2,4	> 0,05
K. oxytoca	0	0	1	1,2	> 0,05
S.maltofilia	0	0	2	2,4	> 0,05

Tabelul 3

Antibioticorezistența tulpinilor bacteriene ESKAPE în cohortele COVID-19 și PN

Agenții patogeni	*Ent.faecium* N / %		*S.aureus* N / %		*K.pneumoniae* N / %		*Acinetobacter spp.* N / %		*Ps.aeruginosa* N / %		*Enterobacter spp.* N / %	
	PN N 0	COVID N 14	PN N 5	COVID N 0	PN N 14	COVID N 34	PN N 15	COVID N 10	PN N 23	COVID N 9	PN N 11	COVID N 3
Ampicilină	0	6/42,9	4/80,0	0	7/50,0	13/38,2	10/66,7		19/82,6		8/72,7	
AMO/AC	0	4/28,6	3/60,0	0	13/92,9*	11/32,4	13/86,7*	1/10,0	19/82,6		7/63,6	2/66,7
Oxacilină	0		2/40,0	0	2/14,3		2/13,3	1/10,0	5/21,7		2/18,2	
Cefazolină	0	11/78,6	3/60,0	0	7/50,0#	1/2,9	14/93,3*	1/10,0	20/86,9		8/72,7	1/33,3
Cefuroxim	0	1/7,1	3/60,0	0	13/92,9*	11/32,4	12/80,0#	2/20,0	20/86,9		8/72,7	2/66,7
Cefotaxim	0	10/71,4	0	0	4/28,6	11/32,4	9/60,0	3/30,0	11/47,8		4/36,4	2/66,7
Ceftriaxon	0	11/78,6	3/60,0	0	12/85,7°	20/58,8	13/86,7°	4/40,0	21/91,3#	3/33,3	7/63,6	1/33,3
Ceftazidim	0	2/14,3	3/60,0	0	8/57,1°	30/88,2	14/93,3*	2/20,0	18/78,3°	9/100	5/45,5	1/33,3
Cefoperazon /sulbactam	0	1/7,1	1/20,0	0	4/28,6#	24/70,6	9/60,0	6/60,0	10/43,5		5/45,5	
Claritromicină	0	7/50,0	1/20,0	0	0		1/6,7	2/20,0	3/13,0		1/9,1	
Ofloxacină	0		1/20,0	0	6/42,9#	1/2,9	8/53,3	2/20,0	15/65,2		6/54,6	
Ciprofloxacină	0	6/42,9	2/40,0	0	9/64,3	30/88,2	12/80,0	9/90,0	18/78,3	7/77,8	4/36,4	2/66,7
Moxifloxacină	0		1/20,0	0	7/50,0	27/79,4	9/60,0°	2/20,0	17/73,9	4/44,4	4/36,4	
Levofloxacină	0	1/7,1	2/40,0	0	2/14,3*	29/85,3	1/6,7	3/30,0	9/39,1#	8/88,9	1/9,1	
Gentamicină	0	7/50,0	2/40,0	0	8/57,1	27/79,4	9/60,0	8/80,0	17/73,9°	3/33,3	7/63,6	1/33,3
Tobramicină	0	11/78,6	2/40,0	0	6/42,9°	26/76,5	8/53,3	6/60,0	16/69,6	6/66,7	6/54,6	1/33,3
Amicacină	0	11/78,6	2/40,0	0	3/21,4	11/32,4	10/66,7	8/80,0	7/30,4°	7/77,8	2/18,2	1/33,3
Imipenem	0	14/100	3/60,0	0	2/14,3*	26/76,5	5/33,3#	9/90,0	8/34,8°	7/77,8	2/18,2	
Meropenem	0		2/40,0	0	3/21,4*	26/76,5	6/40,0°	8/80,0	11/47,8	7/77,8	3/27,3	
Vancomicină	0	2/14,3	1/20,0	0	1/7,1		3/20,0		5/21,7		0	1/33,3
Piperacilină/tazobactam	-	4/28,6	-	0	-	29/85,3	-	5/50,0	-	9/100	-	
Ticarcilină	-	4/28,6	-	0	-	21/61,8	-	3/30,0	-	9/100	-	
Colistin	-		-	0	-	7/20,6	-	2/20,0	-	2/22,2	-	
Aztreonam	-		-	0	-	18/52,9	-		-	6/66,7	-	
Ertapenem	-		-	0	-	11/32,4	-		-		-	

* $p < 0,05$; # $p < 0,01$; °$p < 0,001$

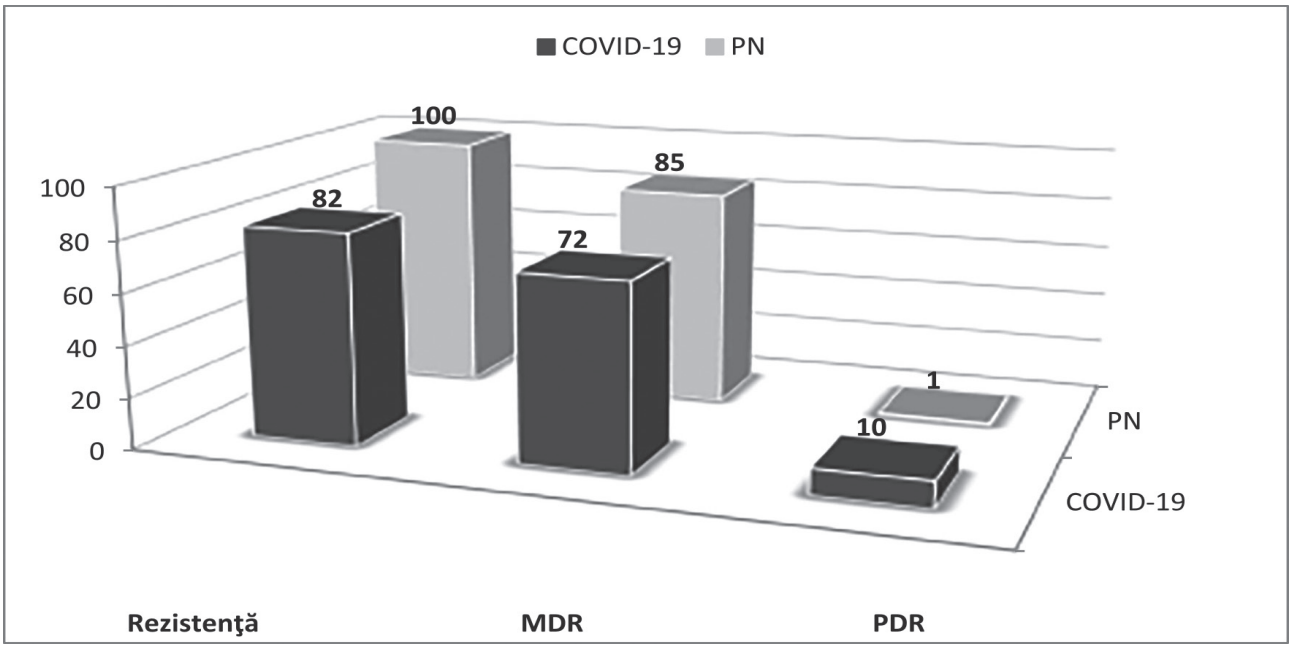


Figura 1. Tulpinele cu antibioticorezistenţă izolate de la subiecţii cohortelor COVID-19 şi PN

Rezultate. Din lotul de 92 pacienţi internaţi cu SARS-CoV-2 69,5% (64/92) pacienţi au fost eligibili pentru criteriul de IBS pulmonară intraspitalicească. La 38 dintre aceştia (59,4%) au fost efectuate 75 de colectări de probe de spută: 56 (74,6%) prin expectoraţii libere, 17 (22,6%) prin aspirat traheal şi 2 (2,8%) prin LBA. În total au fost analizate 84 culturi bacteriene, dintre care germenilor din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%). Spectrul agenţilor patogeni izolaţi în lotul COVID-19 este prezentat în Tabelul 1

În lotul pacienţilor cu PN total au fost colectate 107 culturi bacteriene: prin expectoraţii libere – 58,7%, aspirat traheal – 24% sau lavaj bronhoalveolar – 17,3% cazuri. În majoritatea cazurilor (96%) sputoculturile au fost pozitive pentru unul sau mai mulţi agenţi infecţioşi. Cea mai mare parte a agenţilor patogeni izolaţi în lotul PN a fost reprezentată de grupul ESKAPE (65,4%) [10]: *S.aureus* a fost detectat în 5,6% (6/107), *K.pneumoniae* în 13,1% (14/107), *Acinetobacter spp.* în 14,9% (16/107), *Ps.aeruginosa* în 21,5% (23/107) şi *Enterobacter spp.* în 10,3% (11/107) dintre tulpinile bacteriene izolate.

Analiza comparativă a spectrelor etiologice în cohortele PN şi COVID-19 este prezentată în Tabelul 2. De remarcat lipsa *Ent.faecium* în grupul PN, la fel ca şi lipsa *S.aureus* în lotul COVID-19. Dintre ceilalţi reprezentanţi ai grupului ESKAPE diferenţa esenţială a fost în cazul *K.pneumoniae,* izolat într-un număr mai mare printre pacienţii cu pneumoniile virale. Totodată tulpinile *Ps.aeruginosa* şi *Enterobacter spp.* au marcat printr-o rată mai mare cohorta PN. Analizând germenii din grupul nonESKAPE, am remarcat o diferenţă semnificativă în cazul *Str.viridans.*

Cel mai des co-/suprainfecţiile bacteriene au reprezentat o asociere bi- sau trimicrobiană.

Pentru analiza antibioticorezistenţei în grupul COVID-19 au fost selectate tulpinile bacteriene (N=84), printre care 3 tulpini nu au manifestat rezistenţă la nici unul dintre preparatele antimicrobiene testate (1 tulpină *E.coli*, 1 tulpină *S.hemolyticus* şi 1 tulpină *E.faecium*), pe când 81 (96,4%) dintre culturile evaluate au fost antibioticorezistente.

Analizând datele similare din lotul PN am constatat că din 107 tulpini bacteriene izolate 100 au reprezentat agenţii cu rezistenţă la antibacteriene – 93,5%. Marea majoritate a tulpinilor rezistente (96/100) au avut rezistenţă la mai mult de 2 preparate şi doar 4 (2 culturi de *S.aureus*, 1 cultură de *Str.pneumoniae* şi 1 cultură de *Str.viridans*) au fost rezistente la câte un singur preparat antibacterian. Tulpinile izolate au manifestat un grad variabil de antibioticorezistenţă la toate grupele de antibacteriene testate.

Repartizarea germenilor izolaţi în lotul COVID-19 conform tipului de antibioticorezistenţă este prezentată în Figura 1. Analizând datele similare din lotul PN, constatăm că în lotul COVID-19 panrezistenţa microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$). Astfel, în cohorta PN a fost doar 1 tulpină PDR (*Ps.aeruginosa*), iar în cohorta COVID-19 – 10 tulpini: *K.pneumoniae* – 7, *Ps.aeruginosa* – 2 şi *Acinetobacter spp.* – 1.

Rata deceselor în grupul pacienţilor cu IBS pulmonare în SARS-CoV-2 a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul pacienţilor PN ($p < 0,05$)

şi a constituit 65,8% (25/38) versus 38,2% (26/68) pacienţi.

Discuţii. Studiul prezentat s-a axat pe analizarea aspectelor etiologice şi de antibioticorezistenţă bacteriană în IBS pulmonare la pacienţii cu SARS-CoV-2 internaţi în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga".

Conform datelor raportate din seriile de pacienţi COVID-19 din Wuhan, China [4, 5], infecţia bacteriană secundară (IBS) pulmonară are o incidenţă de 10-15% printre pacienţii spitalizaţi cu COVID-19, iar rata deceselor printre aceşti pacienţi poate atinge o valoare de 50%. Cercetătorii francezi raportează că 28% (26/92) pacienţi cu COVID-19 din secţiile ATI dezvoltă IBS [11], iar printre cei mai frecvenţi agenţi bacterieni se numără MSSA, *H.influenzae, Str.pneumoniae şi* Enterobacteriaceae. Autorii mai menţionează că cca 21% dintre tulpinile bacteriene izolate au fost rezistente la CS III. Rezultatele obţinute în lotul nostru diferă de cele expuse anterior, incidenţa de IBS pulmonare la pacienţii cu SARS-CoV-2 constituind 41,3% (38/92). Fenomenul dat poate avea cel puţin două explicaţii: 1) numărul mic de pacienţi incluşi în lotul de studiu şi 2) formele grave ale infecţiei prin SARS-CoV-2 tratate în IMSP SCR „Timofei Moşneaga" reeşind din statutul de instituţie medicală de nivel terţiar.

Asocierea unei infecţii bacteriene secundare nu este caracteristică doar pneumoniilor virale COVID-19, acestea fiind întâlnite şi în pandemia gripală din anul 1918-1919, şi în pandemia cu virusul gripal A(H1N1) din 2009. O co-infecţie bacteriană poate fi cauzată de un şir lung de agenţii patogeni [12], însă, cel mai des în pandemiile gripale au fost remarcate *Str.pneumoniae*, *H. influenza* şi *S.aureus.*

Situaţia însă pare a fi mai diferită în cazul pneumoniilor din pandemia actuală. Drept exemplu, este un studiu retrospectiv pe un lot mare de pacienţi internaţi cu COVID-19 din Wuhan [13], în care ponderea pacienţilor cu IBS a constituit doar 6,8% (102/1495), iar 49% dintre care au decedat în staţionar. În total au fost analizate 159 culturi bacteriene, iar 136 tulpini (85,5%) s-au dovedit a fi germenii Gram negativi în frunte cu *A.baumannii* (35,8%, 57/159), *Kl.pneumoniae* (30,8%, 49/159) şi *S.maltophilia* (6,3%, 10/159). Autorii subliniază şi o rată înaltă a suşelor carbapenem-rezistente: *A.baumannii* (91,2%) şi *Kl.pneumoniae* (75,5%), deopotrivă cu 100% cazuri de meticilino-rezistenţă a tulpinelor *S.aureus.* Şi în studiul nostru germenilor „nosocomiali" din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%), cel mai frecvent fiind izolaţi *Kl.pneumoniae* (40,5%), *E.faecium* (17,9%) şi *A.baumannii* (11,9%) cazuri. Analiza comparativă a tulpinilor bacteriene izolate de la pacienţii în perioada COVID-19 versus cele din perioada pre-COVID-19 a demonstrat unele particularităţi. Deşi germenii din ambele cohorte fac parte din grupul ESKAPE, ponderea acestora este diferită: cu *Kl.pneumoniae* şi *E.faecium* în locurile de top printre pacienţii cu COVID-19 ($p < 0,0001$) iar *Ps.aeruginosa* – liderul incontestabil al în subgrupul PN non-COVID-19 ($p < 0,05$). Este remarcabil faptul, că în lotul pacienţilor cu COVID-19 nu a fost izolată nici o tulpină de *S.aureus,* ce poate fi explicat prin numărul mic de pacienţi incluşi în studiu.

Aspectele menţionate au fost reflectate şi de tabloul de antibioticorezistenţă bacteriană. Astfel, constatăm că în lotul COVID-19 panrezistenţa microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$): în cohorta PN a fost doar 1 tulpină PDR (*Ps.aeruginosa*), iar în cohorta COVID-19 – 10 tulpini: *K.pneumoniae* – 7, *Ps.aeruginosa* – 2 şi *Acinetobacter spp.* – 1. Confirmând scenariul sumbru al viitorului post COVID-19, tulpinile de *K.pneumoniae* au demonstrat o rată deosebit de mare de antibioticorezistenţă către CS III cu acţiune antiopioceanică (88%), la FQ respiratorii şi carbapeneme (peste 75-80%) şi peste 20% la colistină (Tabelul 3). Evidente sunt şi câteva explicaţii ale fenomenului: lipsa unui tratament antiviral specific şi mutaţiile virale care sporesc numărul cazurilor severe de COVID-19, complicate cu IBS şi tratate cu un şir lung de antibiotice cu spectrul larg de acţiune; utilizarea necontrolată şi nejustificată a ATB de către populaţie în formele uşoare de infecţie; administrarea abuzivă (94-100%) a antibacterienilor în staţionare versus incidenţa reală (10-15%) a IBS [14]; utilizare în peste 70% cazuri a CS III şi FQ în tratamentul IBS în SARS-CoV-2 [15]. Astfel, mortalitatea printre pacienţii cu IBS în COVID-19 pe de o parte poate fi explicată de evoluţia severă a bolii, pe de altă parte – de rata în creştere a germenilor multidrogrezistenţi şi panrezistenţi în co-infecţiile bacteriene pulmonare alături de numărul tot mai mic de antibiotice noi sau cu sensibilitate bacteriană păstrată.

Concluzii. Studiul a evidenţiat unele diferenţe etiologice şi de antibiorezistenţă ale IBS pulmonare în SARS-CoV-2, comparativ cu PN non COVID-19. În grupul pacienţilor cu IBS SARS-CoV-2 ponderea agenţilor patogeni PDR este mai mare comparativ cu PN. Astfel, iniţierea tratamentului antibacterian empiric în co-infecţiile pulmonare la pacienţii cu SARS-CoV-2 necesită o argumentare demonstrată, iar schemele de tratament necesită ajustare imediată la obţinerea datelor despre antibioticorezistenţă în fiecare caz separat.

Bibliografie

1. *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard* 2021.
2. Short K.R. et al. *Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome.* Lancet Infect Dis., 2014; 14(1):57-69.
3. de Wit E. et al. *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.* Nat Rev Microbiol., 2016; 14(8):523-34.
4. Huang C. et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet, 2020; 395(10223):497-506.
5. Zhou F. et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet, 2020; 395(10229):1054-1062.
6. Crotty M.P. et al. *Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients.* medRxiv., 2020; preprint.
7. Alhazzani W. et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* Crit Care Med., 2020; 48(6):e440-e469.
8. American Thoracic Society and American Infectious Diseases Society. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med., 2005; 171(4):388-416.
9. Magiorakos A.P. et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.* Clin Microbiol Infect., 2012; 18(3):268-81.
10. Rice L.B. *Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE.* J Infect Dis., 2008; 197(8):1079-81.
11. Contou D. et al. *Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU.* Ann Intensive Care., 2020; 10(1):119.
12. Morris D.E. et al. *Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics.* Front Microbiol., 2017; 8:1041.
13. Li J. et al. *Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis.* Antimicrob Resist Infect Control, 2020; 9(1):153.
14. Yang X. et al. *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.* Lancet Respir Med., 2020; 8(5):475-481.
15. Rawson T.M. et al. *Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing.* Clin. Infect. Dis., 2020; 71:2459-2468.

CZU: 616.24-002 (075.8)
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.24

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ A PNEUMONIILOR COMUNITARE

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Cristina PLEȘCA**, **Anastasia CARACAȘ**, **Eugenia VASILACHE**, **Dumitru ȘTÎRBA**, **Ina GUȚU**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat

Cefalosporinele, și în primul rând ceftriaxonul, au constituit grupa principală de antibiotice utilizate ca monoterapie în tratamentul pneumoniilor comunitare în staționar. Macrolidele și fluorochinolonele au fost folosite preponderent în asociere cu cefalosporinele (ceftriaxon, ceftazidim, cefuroxim, cefazolină) la pacienții cu comorbidități. Selectarea preparatelor antibacteriene a fost empirică în baza datelor subiective, obiective, de laborator și radiologice, precum și prin analiza datelor epidemiologice și rezistenței antibacteriene în clinică. Conduita principală în selectarea antibioticelor sau asocierilor lor a constat în acoperirea spectrului de agenți microbieni posibili, obținerea unui efect antimicrobian sinergic și evitarea potențialelor reacții adverse.

Cuvinte-cheie: terapie antibacteriană, pneumonie comunitară, comorbidități.

Summary. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia

Cephalosporins, and primarily ceftriaxone, were the main group of antibiotics used as monotherapy in case of community-acquired pneumonia of inpatient treatment. Macrolides and fluoroquinolones have been used predominantly in combination with cephalosporins (ceftriaxone, ceftazidime, cefuroxime, cefazolin) in patients with comorbidities. The

selection of empirical antibacterial preparations was based on subjective, objective, laboratory and radiological data, as well as by analyzing epidemiological data and antibacterial resistance in hospital. The optimal strategy in the selection of antibiotics or their combinations is determined by covering spectrum of possible microbial agents, obtaining a synergistic antimicrobial effect and avoiding potential adverse reactions.

Key-words: antibacterial therapy, community-acquired pneumonia, comorbidities.

Резюме. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Цефалоспорины, и в первую очередь цефтриаксон, были основной группой антибиотиков, используемых в качестве монотерапии при стационарном лечении внебольничной пневмонии. Макролиды и фторхинолоны использовались преимущественно в комбинации с цефалоспоринами (цефтриаксон, цефтазидим, цефуроксим, цефазолин) у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Выбор антибактериальных препаратов производился эмпирическим путем на основании субъективных, объективных, лабораторных и рентгенологических данных, а также путем анализа эпидемиологических данных и антибактериальной резистентности в больнице. Оптимальная стратегия выбора антибиотиков или их комбинаций была определена охватом спектра возможных микробных агентов, развитием синергидного противомикробного эффекта и предотвращением потенциальных побочных реакций.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, внебольничная пневмония, сопутствующие заболевания.

Introducere. Pneumonia comunitară este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel global, o povară clinică și economică substanțială, iar impactul asupra sistemului de sănătate continuă să crească din cauza mai multor factori. Progresele în diagnosticul, prevenirea și tratamentul acesteia au căpătat un interes și o importanță destul de mare. Majoritatea pacienților cu pneumonie comunitară sunt tratați empiric, iar selectarea tratamentului adecvat cu antibiotice este din ce în ce mai dificilă, deoarece epidemiologia se schimbă, în parte din cauza rezistenței antimicrobiene, a agenților patogeni cauzali ce diferă între țări și regiuni, precum și de prevalență crescândă a bolilor cronice comorbide în rândul pacienților cu pneumonie comunitară. Tratamentul a devenit o provocare din cauza acestor factori, de rând cu profilurile variate de siguranță și eficacitate a antibioticelor bine cunoscute, precum și de noile opțiuni terapeutice limitate. (Sharma R.,2020, Nair G.B., 2020).

Materiale și metode. S-a efectuat o analiză retrospectivă aleatorie a 242 fișe de indicații a pacienților cu pneumonie comunitară internați în secțiile de terapie nr.1 și 2 IMSP SCM nr.1 în perioada 2013-2019, după cum urmează: 2013–51, 2014–43; 2015–35; 2016–63; 2017–25 și 2019–25. Vârsta pacienților a variat de la 18 la 86 ani. Printre pacienții internați 56 au fost doar cu pneumonie comunitară, iar 186 pneumonie comunitară cu 1-3 comorbidități, inclusiv 122 maladii cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, valvulopatii asociate cu insuficiență cardiacă), 26 – patologie pulmonară (bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronșic), 18 – diabet zaharat (DZ), 14 – afecțiuni ale tubului digestiv (ulcer gastric sau duodenal, hepatita cronică, ciroză hepatică) și 6 cu patologie renală (pielonefrită cronică). În tratamentul pneumoniei comunitare s-au utilizat preparate antimicrobiene din următoarele grupe: peniciline (ampicilina, amoxicilina, amoxicilina+acid clavulanic); cefalosporine (cefazolina, cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim); macrolide (eritromicina, claritromicina, azitromicina), aminoglicozide (gentamicina) și fluorochinolone (ofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina). La 177 bolnavi tratamentul a fost efectuat prin administrarea unui preparat antibacterian, iar la 65 pacienți asocieri de antimicrobiene.

Rezultate și discuții. Analiza fișelor de indicații a demonstrat că în tratamentul pneumoniei comunitare în 176 cazuri s-a utilizat monoterapia, iar în 65 terapia combinată. Dintre antibiotice cel mai frecvent s-a folosit ceftriaxonul în calitate de monoterapie -129 pacienți și în combinații – la 40 bolnavi (tab.1). Utilizarea largă și chiar în creștere a cefalosporinei de generația a III-a este argumentată prin faptul că antibioticul cuprinde în mare parte agenții posibili ai pneumoniei comunitare (cocii gram-pozitivi și bacilii gram-negativi, inclusiv cu rezistență la peniciline). Asocierea cu macrolidele și fluorochinolonele este benefică prin acoperirea spectrului agenților atipici, microorganisme cu o pondere din ce în ce mai mare în spectrul agenților infecțioși ai pneumoniei comunitare.

Cefazolina (15 pacienți) și cefuroximul (18 bolnavi) s-au utilizat ca monoterapie în tratamentul pneumoniei comunitare în anii 2013 și 2014 și doar ocazional în asociere cu macrolidele și fluorochinolonele (tab.1). Restricționarea utilizării cefazolinei poate fi explicată prin: diminuarea sensibilității la cefalosporina de I generație; modificarea spectrului agenților patogeni ai pneumoniei comunitare cu creșterea ponderii agenților atipici (*Chlamydia, Legionella și Mycoplasma*); recomandările ghidurilor internaționale referitor la macrolide ca preparate de primă intenție (îndeosebi în condiții de ambulator).

Utilizarea relativ redusă a cefuroximului poate fi determinată de predominarea în spectrul de acțiune al bacililor gram-negativi, mai frecvent agenți patogeni ai afecțiunilor tubului digestiv și urinar, precum și prin recomandările referitor la profilaxia și tratamentul patologiei chirurgicale.

Utilizarea relativ redusă a ceftazidimului, cefalosporină de generația a III-a, se poate argumenta prin specificul spectrului de acțiune – influența asupra bacilului piocianic, microb care poate fi rar un agent patogen al pneumoniilor comunitare (tab.1). Folosirea foarte rară a penicilinelor (ampicilina, amoxicilina) în tratamentul staționar al pneumoniilor comunitare este argumentată prin prescrierea acestora preponderent în condiții de ambulator (conform ghidurilor și protocolului clinic național) după care din cauza eficacității reduse sau eșecului terapeutic acestea nu mai pot fi folosite pentru continuarea tratamentului în staționar (*tab.1*).

Macrolidele au fost utilizate ca monterapie doar în 2 cazuri (claritromicina) și la 33 pacienți în asociații, preponderent cu cefazolina, ceftriaxon, ceftazidim, gentamicina și ampicilina (tab.1). Claritromicina a fost utilizată la 25 bolnavi în asociere cu ceftriaxonul (20), ceftazidimul (2), gentamicina (2) și ampicilina (1), eritromicina – la 4 pacienți în asociere cu cefazolina, iar azitromicina în combinație cu ciprofloxacina (1). E necesar de menționat că eritromicina s-a folosit în anii 2014-2015, în timp de claritromicina în 2015-2016. Rolul macrolidelor în tratamentul pneumoniilor comunitare devine în ultimul deceniu tot mai primordial prin modificarea spectrului agenților etiologici cu predominarea microorganismelor atipice, precum și datorită creșterii incidenței rezistenței la beta-lactamine a pneumococilor. În condițiile prescrierii empirice a antibacterienelor în absența datelor bacteriologice, medicul recurge la asocierea cu macrolidele pentru a acoperi spectrul posibil de agenți patogeni. Concomitent claritromicina și, îndeosebi, azitromicina manifestă, spre deosebire de eritromicină, o

Tabelul 1

Utilizarea preparatelor antibacteriene și combinațiilor lor în tratamentul pneumoniei comunitare în anii 2013-2019

Preparatele antibacteriene	2013	2014	2015	2016	2017	2019	Total
Amoxicilină					1		**1**
Amoxicilină+acid clavulanic						1	**1**
Cefazolină	14	1					**15**
Cefuroxim	8	10					**18**
Ceftriaxon	10	18	23	44	20	14	**129**
Ceftazidim	6		1	2		1	**10**
Claritromicina		2					**2**
Ciprofloxacină	1						**1**
Ampicilină+claritromicină					1		**1**
Amoxicilină+ciprofloxacină				1			**1**
Amoxacilină+moxifloxacină	1						**1**
Cefazolină+claritromicină	1						**1**
Cefazolină+ciprofloxacină	2						**2**
Cefuroxim+ciprofloxacină	2	2					**4**
Ceftriaxon +eritromicină		2	2				**4**
Ceftriaxon+claritromicină	3		6	9	1	1	**20**
Ceftriaxon+ciprofloxacină	1	7		3			**11**
Ceftriaxon+ofloxacină				3		2	**5**
Ceftazidim+claritromicină	2						**2**
Ceftazidim+ciprofloxacină		1	3			5	**9**
Ceftriaxon+moxifloxacină				1			**1**
Ciprofloxacină+azitromicină						1	**1**
Gentamicină+claritromicină					2		**2**
Total	**51**	**43**	**35**	**63**	**25**	**25**	**242**

activitate mai înaltă față de unii bacili gram-negativi (*Haemophylus influenzae etc.*). Această tendință va fi mai frecventă în viitorul apropiat, reieșind și din comoditatea administrării claritromicinei (2 ori/zi) și azitromicinei (odată/zi) ce va crește complianța la tratament. E necesar de menționat și efectele pleiotrope ale macrolidelor (antiinflamator, imunomodulator) și capacitatea de cumulare în macrofage cu majorarea activității acestora.

Fluorochinolonele (ciprofloxacina) practic nu s-au folosit ca monterapie, iar ciprofloxacina, ofloxacina și moxifloxacina au fost un component al asocierilor cu cefalosporinele (32) și în 2 cazuri cu amoxacilina (*tab. 1*). Ciprofloxacina a fost cea mai frecventă fluorochinolonă utilizată în combinație – la 27 din 34 pacienți. Fluorochinolonele de I generație (ciprofloxacina, ofloxacina) prezintă o activitate mai importantă față de flora gram-negativă și moderată față de agenții atipici și cocii gram-pozitivi, precum și proprietăți farmacocinetice avantajoase cu penetrarea eficientă în lichidele și țesuturile organismului cu menținerea concentrațiilor bactericide timp de 12-24 ore. Moxifloxacina a fost prescrisă doar în 2 cazuri în asociere cu amoxicilina și ceftriaxon la pacienții cu patologie cardiovasculară și pulmonară asociată. Preparatul se caracterizează prin activitate față de flora gram-pozitivă, agenții atipici și anaerobi, iar combinarea cu beta-lactaminele are menirea de a cuprinde spectrul posibil de agenți patogeni, de a amplifica efectul bactericid prin influența asupra sintezei peretelui celular și acizilor nucleici și de a fi efectivă față de germenii cu posibilă rezistență la beta-lactamine (*Str. pneumoniae; Staph. aureus, Haemophylus influenzae*).

Recomandările pentru tratamentul empiric cu antibiotice al pneumoniei comunitare se bazează pe selectarea preparatelor eficiente împotriva agenților patogeni bacterieni, care includ: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus, speciile Legionella, Chlamydia pneumoniae și Moraxella catarrhalis*. (Metlay J.P.,2019, Modi A.R., 2020).

Terapia de primă linie în ambulatoriu pentru tratamentul pneumoniei comunitare include monoterapia cu β-lactamine, macrolide sau tetracicline, cu excepția pacienților cu comorbidități semnificative sau cu risc de rezistență la antibiotice. Utilizarea fluorochinolonelor este omniprezentă, dar, din perspectiva administrării antibioticelor, este preferabilă o acoperire mai îngustă, în special în țările cu prevalență ridicată a tuberculozei. O analiză retrospectivă a demonstrat că cele mai frecvente antibacteriene prescrise în ambulator au fost macrolidele, fluorochinolonele, β-lactaminele și tetraciclinele. Acoperirea microorganismelor atipice în mai multe țări nu este recomandată în mod obișnuit, deși *Mycoplasma pneumoniae și Chlamydia pneumoniae* pot provoca o pneumonie severă, iar un tratament adecvat chiar și în cazul formelor ușoare, poate reduce morbiditatea și durata simptomelor. Studiul comparativ al monoterapiei cu o β-lactamină, o fluorochinolonă sau o combinație de β-lactamine cu un macrolid la pacienții internați a demonstrat că nu a existat diferență semnificativă în mortalitatea de 90 de zile între cele trei grupuri. Rezistența antimicrobiană este o problemă în creștere. Nivelul actual de rezistență a *Str.pneumoniae* la β-lactamine în comunitate nu este, în general, asociat cu eșecul tratamentului atunci când preparatele (amoxicilină, ceftriaxon, cefotaxim) se utilizează în doze adecvate. Incidența rezistenței la macrolide a pneumococului și micoplasmelor este în creștere, ceea ce poate limita utilizarea sa ca monoterapie. [Froes F., 2019, Metlay J.P.,2019, Nair G.B., 2020].

Raționalitatea utilizării terapiei combinate dintre o beta-lactamină și un macrolid este contradictorie. În timp ce unele studii arată că terapia dublă la pacienții cu pneumonie comunitară, spitalizați în secția de terapie, a redus semnificativ mortalitatea la bolnavii cu pneumonie ușoară, moderată și severă, altele nu au raportat diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea, internarea în terapie intensivă, complicațiile, durata spitalizării și recurența pneumoniei. Selecția minuțioasă a pacienților spitalizați cu pneumonie comunitară care pot beneficia de terapia combinată cu macrolide este importantă pentru a evita rezistența antimicrobiană, efectele adverse și costul ridicat al tratamentului. O recenzie sistematică recentă și meta-analiză a arătat că, comparativ cu monoterapia cu o β-lactamină, terapia combinată cu macrolide a redus mortalitatea în pneumonia severă, dar nu și în forma ușoară-moderată. Eficacitatea terapiei combinate cu macrolide pentru pneumonia comunitară se consideră a fi cauzată de trei mecanisme: acoperire pentru agenții patogeni atipici; efect sinergic între β-lactamine și macrolide; efect imunomodulator. O meta-analiză a arătat că acoperirea empirică pentru flora atipică nu a îmbunătățit prognosticul în pneumonia comunitară la bolnavii spitalizați, iar un studiu a raportat că nu a existat niciun efect sinergic în terapia combinată ceftriaxon+azitromicină. Macrolidele, precum azitromicina, au efecte imunomodulatoare asupra interacțiunii gazdă-agent patogen, funcțiilor celulelor epiteliale și inflamatorii, produc îmbunătățirea clearance-ului mucociliar și atenuarea răspunsului inflamator (Ito A.,2019).

Tratamentul antimicrobian la persoanele în vârstă cu DZ trebuie individualizat, ținând cont de istoricul recent al pacientului, utilizare de antibiotice, comorbidități, suspiciune de aspirație, infecție suspectată cu *Ps. aeruginosa* și alergie la β-lactamine. Pacienții cu

diabet ce dezvoltă pneumonie, care nu au administrat recent antibiotic, pot folosi macrolide sau o fluorochinolonă. Bolnavii care au folosit antibiotice recent pot alege fluorochinolonă și macrolide de generația a III-a. E importantă gestionarea nivelului glicemiei, funcția renală, de obicei, afectată, ce va necesita evitarea antibioticelor nefrotoxice. (Liu Y.,2019).

Concluzii

În baza datelor relatate putem concluziona:

1. Prescrierea preparatelor antibacteriene în tratamentul pneumoniilor comunitare a fost empirică, selectarea fiind bazată pe datele anamnestice, particularitățile datelor subiective, obiective, de laborator și radiologice, particularitățile individuale ale pacientului și maladiile asociate.
2. În condiții de staționar a fost limitată utilizarea ampicilinei, amoxicilinei, cefazolinei, cefuroximului, claritromicinei și ciprofloxacinei în calitate de monoterapie.
3. Ceftriaxonul a fost preparatul de elecție atât în monoterapie (129 pacienți), cât și în asociere (41 bolnavi) cu predominarea selectării în cazul dezvoltării pneumoniei pe fundal de maladii cardiovasculare, pulmonare, digestive și metabolice (diabet zaharat).
4. Asocierea cefalosporinelor cu macrolidele determină un efect aditiv și este rațională prin prisma lărgirii spectrului de acțiune a combinațiilor, îndeosebi asupra agenților atipici, ponderea cărora este în creștere în etiologia pneumoniilor comunitare.
5. Utilizarea concomitentă a beta-lactaminelor și fluorochinolonelor se consideră rațională prin capacitatea de potențare a mecanismului de acțiune și de acoperire a spectrului agenților etiologici ai pneumoniilor comunitare.

Bibliografie

1. Ito A., Ishida T., Tachibana H.et al. *Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis.* Scientific Reports. 2019; 9, 18406 .
2. Liu Y., Zhang Y., Zhao W.et al. *Pharmacotherapy of Lower Respiratory Tract Infections in Elderly-Focused on Antibiotics.* Front. Pharmacol. 2019 Oct 31;10:1237.
3. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C.et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
4. Modi A.R., Kovacs C.S. *Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment.* Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020 March, 87 (3): 145-151;
5. Nair G.B., Niederman M.S. *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU.* Pharmacol. Ther. 2020 Aug 15:107663.
6. Sharma R., Sandrock C.E., Meehan J., Theriault N. *Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin.* Clin Drug Investig. 2020 Oct;40(10):947-960.

CZU: 616.24-036.12-06:616.12-008.331.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.25

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ: SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR ȘI CORELAȚII ÎNTRE PARAMETRII INVAZIVI ȘI CEI NEINVAZIVI

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat

În studiu s-au inclus 7 tineri pacienţi (4 femei şi 3 bărbaţi) cu hipertensiune pulmonară idiopatică, având o vârstă medie 34,6±0,8 ani, internaţi şi urmăriţi ambulatoriu retrospectiv o perioadă de 10 ani. S-a constatat o corelaţie pozitivă şi statistic semnificativă între diametrul telediastolic a ventriculului drept, diametrul arterei pulmonare şi rezistenţă vasculară pulmonară după datele cateterismului cardiac drept. Supravieţuirea medie a pacienţilor cu HPP a fost de 4,4±1,1 ani.

Cuvinte-cheie: hipertensiune pulmonară idiopatică, supravieţuirea pacienţilor, corelaţii între parametrii invazivi şi cei neinvazivi.

Summary. Idiopathic pulmonary hypertension: survival in patients and correlation between invasive and non-invasive indices

In this study performed during 10 years in 7 young patients (mean age 34,6±0,8 years) with severe idiopathic pulmonary hypertension we revealed a significant pozitive correlation between the values of right ventricle diastolic dimensions, diameter of the pulmonary artery and pulmonary artery vascular resistance. Late prognosis is unfavourabile. During long-term impact the median survival was 4,4±1,1 years.

Key-words: idiopathic pulmonary hypertension, correlation between invasive and non-invasive indices.

Резюме. Идиопатическая легочная гипертензия: выживаемость пациентов и корреляция между инвазивными и неинвазивными параметрами

В исследование были включены 7 пациентов (4 женщин и 3 мужчин) с идиопатической легочной гипертензией (средний возраст больных 34,6±0,8 лет), госпитализированных и наблюдаемых ретроспективно амбулаторно на протяжении 10 лет. Была выявлена позитивная и статистически достоверная корреляция между теледиастолическим размером правого желудочка, диаметром легочной артерии и общим легочным сопротивлением – по результатам катетеризации правых отделов сердца. Средняя выживаемость пациентов составила 4,4±1,1 года.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, корреляция между инвазивными и неинвазивными параметрами, выживаемость пациентов.

Introducere. Hipertensiune pulmonară idiopatică (primară, hipertensiune pulmonară precapilară, hipertensiune arterială pulmonară, HPI) maladie rară cu prognosticul fatal, etiologie şi patogeneza căreia până în prezent nu sunt cunoscute. Hipertensiune pulmonară arterială este diagnosticată în cazul, dacă la cateterismul cardiac drept presiunea medie în artera pulmonară(AP) depăşeşte 25 mmHg în repaos sau > 30 mmHg la efortul fizic, cu condiţie, că valorile presiunii arteriale pulmonare „blocate"(PCB) sau presiune telediastolică în ventriculul stâng ≤ 15 mm.Hg, iar rezistenţă vasculară pulmonară – > 3 un. Wood (sau 240 din×cm/c- 5) [2, 7]. Frecvenţa HPI în populaţia generală este 1-2 pacienţi/1 milion/an şi prezintă o indicaţie principală pentru transplantarea plămânului (plămânilor) pe parcursul anilor precedenţi. Predilecţia este semnificativă pentru femei (raportul femei/bărbaţi este 2/1,7 [1, 3, 6, 8, 9], în unele studii 9/1) cu vârsta între 20-40 ani. În Germania anual se depistează de la 100 până la 200 de cazuri noi de HPI. Majoritatea pacienţilor sunt de vârstă medie, dar în deosebi sunt afectate cu HPI femeile tinere. După datele *Rich S.* formele familiale (congenitale) au fost înregistrate numai la 7% din toţi pacienţii cu HPI [1,6]. Durata maladiei la pacienţi cu HPI pe larg variază: există progresare rapidă cu termenul de 6 luni de la debutul bolii [3, 4, 6], sunt descrise cazuri despre HPI cu durata maladiei de la 20 până la 38 ani [6, 7]. Mai mult că atât, au fost inregistrate cazuri de vindecare completă a pacienţilor cu HPI. Frecvent, simptoamele sunt absente la pacienţii cu HPI medie. Trebuie de accentuat, că simptoamele nu sunt specifice HPI şi nu pot face diagnosticul diferenţial între forma primară a hipertensiunii şi formele secundare de hipertensiune pulmonară. Dar totuşi, pentru HPI este caracteristic pronosticul nefavorabil: majoritatea bolnavilor decedează peste 3-5 ani după apariţia primelor simptome.

Obiective. Scopul studiului a fost în estimarea corelaţiilor între parametrii invazivi şi cei neinvazivi şi supravieţuirii tinerilor pacienţi cu HPI avansată.

Materiale şi metode. În studiu s-au inclus 7 tineri pacienţi (4 femei şi 3 bărbaţi) cu HPI, având o vârstă medie 34,6±0,8 ani, internaţi şi urmăriţi ambulatoriu retrospectiv o perioadă de 10 ani. Examinările *neinvazive* au constat din electrocardiograma standard, spirogramă, radiografia toracică, Ecocardiografia cu Doppler, scintigrafia pulmonară de perfuzie **(**Tc-99). Examinarea *invazivă* a constat din cateterism cardiac drept cu măsurarea presiunilor din cordul drept şi circulaţia pulmonară. Supravieţuirea pacienţilor a fost evaluată retrospectiv. Punctul iniţierii calculului longevităţii vieţii a fost momentul apariţiei primelor simptome clinice. Pacienţii au fost urmăriţi retrospectiv 10 ani, unul este în viaţă, 6 au decedat, supravieţuirea medie fiind de 4,4±1,1 ani.

Rezultate şi discuţii. La pacienţii cu HPI severă distanţă medie între debutul simptomelor şi diagnosticul bolii este de aproximativ 2-3 ani (medie 2,8 ani). Frecvent, simptoamele sunt absente la pacienţii cu HPP medie. Trebuie de accentuat, că simptoamele nu sunt specifice HPI şi nu pot face diagnosticul diferenţial între forma primară a hipertensiunii şi formele secundare de hipertensiune pulmonară. Scopurile examenului *Ecocardiografic* cu *DopplerEcoCG* la pacienţii cu HPI sunt următoare: 1 – evaluarea presiunii sistolice în artera pulmonară; 2 – severitatea hipertensiunii pulmonare; 3 – aprecierea funcţiei ventriculului drept / ventriculului stâng; 4 – diagnosticul bolilor cardiace cu evoluţia spre hipertensiunea pulmonară secundară: şunturi intracardiace sau extracardiace, valvulopatii, cardiomiopatii.

Indicaţiile *cateterismului cardiac* la pacienţii cu hipertensiune pulmonară sunt [5,11]: 1 – confirmarea diagnosticului de HPI (presiunea capilarului pulmo-

Tabelul 1

Parametrii hemodinamicii pulmonare şi cei centrale (cateterism cardiac)

Presiunea medie în artera pulmonară	Rezistenţa vasculară pulmonară	Diametrul telediastolic a VD	Debitul cardiac	Hipertrofie VD, bloc de ram drept a f. Hiss (electrocardiografic)
55,64±7,5 mmHg	967,33±34,5 dyn×sec/cm^{-}5	5,05±0,6 cm	3,07±0,4 l/min/m^2	92,4%

Legenda: HVD – hipertrofie ventriculară dreaptă, BRD – bloc de ram drept

nar normală; creşterea PAP); 2 – estimarea severităţii hipertensiunii pulmonare; 3 – excluderea altor cauze; 4 – evaluarea rezervei vasodilatoare (vasodilatare acută indusă de substanţe vasoactive: NO, prostaciclină, adenozină); 5 – iniţierea terapiei parenterale cu substanţe vasoactive pulmonare (prostacicline).

În *tabelul 1* sunt prezentate valorile presiunilor medii din artera pulmonară, rezistenţele vasculare pulmonare (RVP) calculate prin cateterism, valorile debitului cardiac, grosimea peretelui anterior a ventriculului drept (VD), diametrul telediastolic a VD, prezenţa elementelor electrocardiografice de hipertrofie şi suprasolicitare ventriculară dreaptă.

Toţi pacienţi au fost supuşi tratamentului cu inhibitorul enzimei de conversie perindopril (2,5 mg/zi) în combinarea cu verapamilă (80-120mg/zi) şi varfarină (3-6 mg/zi). Patru pacienţi suplimentar au urmat tratamentul cu sildenafil (50-150 mg/zi) și prostaglandină E1 (vasoprostan) în doze 40-60 mcg/zi intravenos. Dihidropiridinele (amlodipină, felodipină, lercanidipină ş.a.) nu au fost utilizate din cauza hipotensiunii sistemice în repaos la toţi pacienţii, supuşi controlului (TAS şi TAD medii au fost respectiv 94,55±6,1 mmHg şi 58,77±4,3 mmHg) şi tahicardiei pronunţate (FCC medie la iniţierea studiului a constituit 124,78±11,5 b/min). În ceea ce priveşte corelaţia între parametrii neinvazivi şi cei invazivi, s-a constatat o corelaţie pozitivă şi semnificativă statistic între diametrul telediastilic VD, diametrul AP şi RVP după datele cateterismului cardiac drept ($p < 0,005$). În rând cu această, valorile diametrului VD şi diametrului AP s-au corelat invers, semnificativ statistic cu valoare RVP şi nu cu valoarea presiunii medii în AP, faptul care este descris şi de alţi autori [5,16,18]. Nu a fost constatată o corelaţie semnificativă între valorile presiunilor medii în artera pulmonară şi HVD prezentă la 92,4 % (după datele electrocardiografice).

S-a observat, că din cele mai importante, din punctul de vedere a longevităţii vieţii, sunt: vârsta pacientului, formă HPI, valorile HP medii şi debitul cardiac diminuat. Studierea supravieţuirii pacienţilor a stabilit, că cea mai înaltă supravieţuire a fost caracteristică pentru pacienţii cu formele congenitale (familiale) a HPI, la care primele simptome a maladiei au apărut la vârsta mai mică de 18 ani, dar cea mai redusă – la pacienții cu formele dobândite a HPI, la care primele simptome a maladiei au apărut după 18 ani.

La o pacientă de 21 ani cu HPI severă (PMAP = 78-80 mmHg și RVP = 910-915 dyn×sec/cm-^{5}) Sildenafil a fost administrat în doza 50-100 mg/zi în perioada de 4 luni, starea clinică şi funcţională a pacientei a fost estimată iniţial şi după fiecare lună de tratament. Analiza retrospectivă a parametrilor hemodinamicii centrale şi cei pulmonare n-a relevat dinamică pozitivă pe nici un indice cercetat, fenomenul acesta poate fi explicat cu refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente.

Factori *predictivi* a pronosticului *favorabil* la pacienții cu HPI severă sunt: 1 – simptoame medii; 2 – funcţia cardiacă în limite normale; 3 – rezervă vasodilatatoare suficientă (¼ din pacienţii cu hipertensiune pulmonară răspund bine la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu).

Rich S. consideră că la pacienţi cu HPP severă (în absenta rezervei vasodilatatoare) media duratei de viaţă după stabilirea diagnosticului este de 2,8 ani [5,17]. Tratamentul cu substanţe vasodilatatoare pulmonare poate prelungi durata de viaţă (aproximativ 10 ani). După datele *Mclaughlin V.* [12], rata de evoluţie a HPI variază considerabil (cel mai vârstnic supraveţuitor cu HPI este o femeie de 68 de ani, evaluată de aproximativ 22 de ani), în funcţie de severitatea hipertensiunii pulmonare şi gradul de alterare a funcţiei cardiace. Rata de supravieţuire în HPI severă tratată cu substanţe vasodilatatoare pulmonare (prostacicline de termen lung) este de 35 % la 5 ani (mortalitate la 5 ani, 65 %).

Indicaţii ale tratamentului vasodilatator oral cu substanţe blocante ale canalelor de calciu: pacienţii cu hipertensiune pulmonară şi răspuns vasodilatator acut (teste de apreciere a rezervei vasodilatatoare) la NO, prostacicline, adenozină – efectuat înainte de iniţierea tratamentului vasodilatator [ ]. La aproximativ 25% din pacienţii cu HPI este înregistrat un răspuns vasodilatator acut. Aceşti bolnavi sunt candidaţi ai tratamentului cu substanţe blocante ale canalelor de calciu administrat în doze mari (diltiazem 900 mg/zi, nifedipină 250 mg/zi, amlodipina 20-30 mg/zi) [13, 17]. *Contrindicaţiile* administrării acestor substanţe sunt: indicele cardiac diminuat şi presiunea în atriul

drept > 15 mm Hg. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului: îmbunătățirea calităţii vieţii, şi ameliorarea ratei de supravieţuire.

La momentul actual, tratamentul vasodilatator pulmonar special este prezentat de 3 grupuri de preparate cu acţiune vasodilatatoare pulmonară, aprobate şi recomandate de către *American Colledge of Chest Physicians Practic Guideliones*: prostacicline (PGI2): Epoprostenol – administrare intravenoasă, Treprostinil (Remodulin) – administrare intravenoasă, Ilioprost – administrarea intravenoasă, orală sau inhalatorie, Beraprost – administrare orală; antagoniştii receptorilor endotelinei: Bosentan (Trancleer), Sitaxsentan, Ambrisentan – administrare orală şi inhibitorii fosfodiesterazei: Sildenafil, Tadalafil,Vardenafil – administrare orală [8, 10, 14, 15, 19]. Indicaţiile de administrare sunt similare substanţelor cu acţiune de blocare a canalelor de Ca .

Indicaţiile de administrare sunt similare substanţelor cu acţiune de blocare a canalelor de calciu. Adăugător la prostaciclină inhalată metodele alternative terapeutice aşa ca inhibitori ai endotelinei, analogi subcutanate şi perorale a prostaciclinei – sunt în studiu. Antagonişti de tromboxană, peptidul atrial natriiuretic, antagoniştii canalelor de potasiu, inhalaţii cu heparină şi inhibitori a fosfodiesterazii – sunt preconizaţi pentru aplicarea clinică.

Indicaţia transplantului cord-pulmon sau de transplant pulmonar este: HP severă asociată cu disfuncţie ventriculară severă şi clasa funcţională 3 – 4 NYHA, în absenţa indicaţiei de tratament vasodilatator pulmonar [3, 5].

Concluzii

1. S-a constatat o corelaţie pozitivă şi statistic semnificativă între diametrul telediastolic VD, diametrul arterei pulmonare şi rezistenţa vasculară pulmonară după datele cateterismului cardiac drept.
2. Nu a fost constatată o corelaţie semnificativă între valorile presiunilor medii în artera pulmonară şi HVD prezentă la 92,4 % (după datele electrocardiografice).
3. Supravieţuirea medie a pacienţilor cu HPI severă a fost de 4,4±1,1 ani.

Publicaţie realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.31, Progam de Stat 2020-2023.

Bibliografie

1. Haworth S.G. *Primary pulmonary hypertension in childhood*. Arch. Dis. Child., 1998; 79(5): 452-455.

2. Gaine S.P., Rubin LJ. *Primary pulmonary hypertension*. 1998; 352: 719-725.

3. Mclaughlin V., Presberg K.W., Doyle R.L. *Prognosis of pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2004; 126: 78S-92S.

4. Mehta S. *Drug therapy for pulmonary hypertension: What's on the menu today?* Chest, 2004;126: 2045S-2049S.

5. Rich S. *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension.* 1998; WHO.

6. Rubin L.J. *Primary pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 1997; 336: 111-117.

7. Barst R., Mcgoon M., Mclauphlin V., Tapson V. et al. *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J.Am.Coll.Cardiol., 2003; 41 : 2119-2125.

8. Badesch D., Abman S., Simonneau G., et al. *Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension : Updated ACCP Evedence – Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2007; 131: 1917-1928.

9. Haworth SG. *Primary pulmonary hypertension in childhood*. Arch. Dis. Child., 1998; 79(5): 452 – 455.

10. Higenbottam T. , Butt A.Y.,McMahon A. *Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or ilioprost) for treatment of severe primary pulmonary hypertension*. Heart, 1998;80:151-155.

11. Gaine S.P., Rubin L.J. : *Primary pulmonary hypertension .*// 1998; 352 : 719-725.

12. Mclaughlin V., Presberg K.W ., Doyle R.L.,Abman S.H.: *Prognosis of pulmonary arterial hypertension* . Chest, 2004 ; 126 : 78 -92.

13. Mehta S.: *Drug therapy for pulmonary hypertension : What's on the menu today?* Chest, 2004; 6: 2045-2049.

14. Olschewski H., Simmoneau G., Gall M et al.: *Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension.* N.Engl.J. Med., 2002; 347: 322-327.

15. Olschewski H., Ghofrani H, Seeger W. and the German PPH study group*. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension.: An uncontrolled trial*. Ann. Intern. Med., 2000; 132: 435-443.

16. Rich S.: *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension..*1998; WHO.

17. Rich S., Kaufmann S., Levy P.S. *The effect of high doses of caicium channel blockers in primary pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 1992; 327:76-81.

18. Rubin L.J. *Primary pulmonary hypertension*. N.Engl.J.Med., 1997; 336: 111-117.

19. Sitbon O., Humbert J.L., Jagot O., G.Simonneau. *Inhaled nitric oxide as scrinning agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension*. Eur. Resp.J., 1998; 12: 265-270.

REFERATE GENERALE

CZU: 616-002.5-085
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.26

КОМОРБИДНОСТЬ КАК ВЫЗОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Елена ТУДОР[1], др. мед. наук, доцент, член-корр. АМНМ,
Константин ЯВОРСКИЙ[1,2], др. хаб. мед. наук, профессор, акад. АМНМ,
Валентина БОЛОТНИКОВА[1], др. мед. наук, доцент, **Альбина БРУМАРУ**[1], др. мед. наук,
Анна МОСКОВЧУК[1], др. мед. наук, доцент, **Галина КРИВЕНКО**[1], др. мед. наук, доцент.

[1]ПМСУ Институт Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк», г. Кишинев, Республика Молдова,
[2]Государственный Университет медицины и фармации «Николае Тестемицану»,
г. Кишинев, Республика Молдова

e-mail: eltudor@yandex.ru

Резюме

В статье представлен обзор данных международных и национальных источников научно-практической литературы по проблеме коморбидности при туберкулезе легких (ТБЛ) и другим социально значимым заболеваниям. Важными составляющими обзора были разделы по сочетанию ТБЛ с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, алкоголизмом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и др. Было показано, что сопутствующая патология усугубляет клиническую картину основного заболевания, снижает эффективность диагностики и лечения, нередко приводит к хроническому течению.

Ключевые слова: коморбидность, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, алкоголизм, ХОБЛ, БА.

Rezumat. Comorbiditătile drept provocare în diagnosticul și tratamentul tuberculozei

Articolul oferă o prezentare generală a datelor din surse internaționale și naționale de literatură științifico-practică privind problema comorbidității în tuberculoza pulmonară și alte boli semnificative social. Componentele importante ale revizuirii au fost secțiunile privind combinarea tuberculozei pulmonare cu infecția cu HIV, diabetul zaharat, alcoolismul, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ș.a. S-a demonstrat că patologia concomitentă agravează tabloul clinic al bolii de bază, reduce eficacitatea diagnosticului și a tratamentului și conduce adesea la o evoluție cronică.

Cuvinte-cheie: comorbiditate, tuberculoză pulmonară, infecție HIV, diabet zaharat, alcoolism, BPOC, Astm Bronșic.

Summary. Comorbidities as a challenge in the diagnosis and treatment of tuberculosis

The article provides an overview of data from international and national sources of scientific and practical literature on the problem of comorbidity in pulmonary tuberculosis and other socially significant diseases. Important components of the review were the sections on the combination of pulmonary tuberculosis with HIV infection, diabetes, alcoholism, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), etc. It was shown that concomitant pathology aggravates the clinical picture of the underlying disease, reduces the effectiveness of diagnosis and treatment and often leads to a chronic evolution.

Key-words: comorbidity, pulmonary tuberculosis, HIV infection, diabetes, alcoholism, COPD, Asthma.

Актуальность и общая характеристика проблемы. В эпоху запуска действия стратегии Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «Ликвидировать туберкулез» в рамках её осуществления возрос интерес к вопросам коморбидности при туберкулезе легких (ТБЛ). И это было связано с тем, что, несмотря на заметные успехи, достигнутые в борьбе с этим заболеванием и последующую за этим стабильную тенденцию к снижению показателей заболеваемости в Европейском регионе ВОЗ, в том числе и в Республике Молдова, бремя ТБЛ среди коморбидных больных остаётся высоким и вызывает серьёзную озабоченность. По данным ВОЗ туберкулез входит в десятку ведущих причин смертности в мире, так как, несмотря на успехи антибактериальной терапии, в последние годы наблюдается рост числа случаев его лекарственно-устойчивых форм. Кроме того, особую значимость и актуальность помимо ТБЛ приобрели и другие ассоциированные заболевания органов дыхания, в частности, бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Как следует из многих зарубежных и национальных источников научно-практической литературы в этих условиях потребовалось межсекторальное сотрудничество и междисципли-

нарный подход, усиление мер в отношении ТБЛ и его ассоциаций с такими заболеваниями как ВИЧ/СПИД, сахарный диабет, алкоголизм, ХОБЛ, БА и др. Острота этих взаимосвязей в 2020-2021гг. – период пандемии COVID-19, подвигла нас к составлению обзора научных данных по состоянию проблемы коморбидности в клинической практике семейных врачей и фтизиопульмонологов.

Согласно современным представлениям, коморбидность – это сочетание нескольких хронических или острых заболеваний и патологических состояний у одного человека. При этом следует заметить, что взаимодействие заболеваний и возраста значительно влияют и изменяют клиническую картину и течение основной нозологии, характер осложнений, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс, ведут к увеличению расходов на здравоохранение. Доказано, что наличие у больных различных коморбидных заболеваний и состояний зачастую затрудняет проведение эффективной и безопасной фармакотерапии в связи с использованием полипрагмазии, опасным межлекарственным взаимодействием и, как следствие, высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, резистентности к препаратам и экономическим потерям [9]. Заметим, что этот факт напрямую связан с приверженностью пациентов к лечению.

Коморбидность сегодня характеризуется как сложное и многообразное, часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть состояния больного и ухудшает прогноз, повышает вероятность летального исхода, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [24]. В опубликованных за последние годы популяционных исследованиях доказано, что неоднородность коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих её причин и различными категориями факторов риска. В то же время, в ряде случаев ассоциированных заболеваний нет однозначных данных, свидетельствующих об их общих патогенетических механизмах. При этом допускается, что ТБЛ чаще присоединяется у взрослых больных к уже существующему заболеванию. Этот факт по данным А. И. Малеева [26] больше регистрируется у мужчин, чем у женщин. При этом следует подчеркнуть, что глобальная актуальность проблемы коморбидности, масштабы распространенности хронических неспецифических заболеваний респираторной, гепатогастрологической, урологической систем в современных эпидемиологических условиях требуют сосредоточения внимания на увеличение возможностей своевременной диагностики и адекватного лечения не только новых случаев ТБЛ, но и рецидивов заболевания, поддерживающих опасный резервуар туберкулезной инфекции. Установлено, что риск развития ТБЛ, тяжесть и исход специфического процесса болезни у коморбидных больных обусловлены более сложным комплексом многих факторов. Кроме того, сама диагностика рецидива требует использования самых инновационных лучевых (КТ, МРТ, томосинтез), микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования. Сегодня для определения тяжести коморбидного состояния существуют разные шкалы и опросники, однако одним из самых точных и наиболее часто используемых является индекс коморбидности Mary Charlson [15].

В связи с вышеизложенным, возникла целесообразная необходимость дальнейшего изучения и оценки бремени современной коморбидности для правильного понимания механизмов развития и/или течения туберкулезного процесса, особенностей диагностики и выбора наиболее оптимальной тактики ведения коморбидных больных.

Цель. На основе комплексного подхода в настоящем обзоре литературных данных провести анализ и рассмотреть вопросы, связанные с проблемой коморбидности как одной из самых злободневных и актуальных задач современного здравоохранения. Показать эпидемиологическую, клиническую и прогностическую значимость коморбидности в случаях впервые выявленного ТБ легких и его рецидивов. Расширить наши представления об особенностях категории коморбидных больных.

Материал и методы исследования. Зарубежные и национальные источники научно-практической литературы и их комплексный анализ.

Результаты. Взаимосвязь, клинико-эпидемиологические особенности ассоциированных заболеваний и значимость в случаях: Туберкулез и ВИЧ-инфекция.

В настоящее время признано, что проблема ВИЧ- инфекции приобрела особую важность при ТБЛ. По оценкам ВОЗ в 2017 г. расчетная распространенность ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов туберкулеза составила 12% ознаменовав первый год приостановления роста показателя после беспрецедентного увеличения с 3% до 12% в 2007-2016 гг. [19]. При этом развитие ТБЛ у инфицированных ВИЧ лиц может быть связано как с реактивацией ранее существовавшей туберкулезной инфекции, так и с возникновением заболевания вследствие первичного заражения [9]. Результаты ряда работ свидетельствуют, что клинические проявления ТБ у

больных ВИЧ- инфекцией часто атипичны [22]. В условиях ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии снижаются продуктивные реакции и начинают преобладать экссудативные и альтернативные, нередко происходит генерализация процесса [11, 27]. Сроки развития генерализации ТБ пропорциональны исходному уровню СД 4-лимфоцитов при его выявлении. При снижении уровня СД 4-лимфоцитов развивается гематогенная генерализация, при стабильном уровне – лимфогенная генерализация ТБ. В связи с чем, больных, имеющих одновременно ТБ и ВИЧ-инфекцию, относят к наиболее сложному контингенту как среди больных ВИЧ-инфекцией, так и среди больных ТБ, а выявление ТБ в случаях сочетанной патологии является наиважнейшей клинической задачей, в том числе и для предотвращения неблагоприятного исхода [34, 25]. По данным О.Б. Нечаевой [33] в структуре смертности от ВИЧ-инфекции ТБ в 2020 г. будет причиной смерти до 60% случаев. В исследовании А.М, Михайловского и соавторов [29] отмечается, что ТБЛ у больных с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдается у мужчин (77,9%) в возрасте до 40 лет и регистрируется в виде впервые выявленных случаев (66,4%) с бактериовыделением у 82,4% больных с высоким уровнем лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Кроме того, в литературе имеются данные о большой частоте диссеминированных поражений легких, которые развиваются у больных с ВИЧ-инфекцией в 4Б, 4В и 5 стадиях заболевания в фазе прогрессирования с иммунодефицитом, при количестве СД4 лимфоцитов менее 200кл/мкл крови, при выраженной вирусной нагрузке и в отсутствие антиретровирусной терапии [28]. Такие формы протекают остро, с выраженным синдромом интоксикации. В заключении следует отметить, что особенности клиники и течения ТБЛ сделали систематический скрининг для выявления ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией существенным компонентом рекомендаций ВОЗ по контролю ВИЧ-инфекции и туберкулеза [14].

Туберкулез и сахарный диабет. Распространенность сахарного диабета (СД) в мире и в нашей стране неуклонно нарастает и параллельно этому процессу растет число пациентов с сочетанием ТБЛ и СД. По данным ВОЗ, в 2017 г. в мире насчитывалось 790000 таких больных [8]. Как отмечает Nicolae Bachinschi и соавторы [1] ассоциация СД и ТБЛ является проблемой общественного здравоохранения из-за распространения этих двух эпидемий. Об этом же сообщает Lilia Todoriko из Украины [6]. При этом сочетание ТБЛ и СД диагностируется в 3 раза чаще у больных с распространенными деструктивными изменениями в легких, чем при локальных формах ТБ без явлений диссеминации и деструкции.

В подавляющем большинстве случаев диабет является предшествующим заболеванием на фоне которого в различные сроки развивается туберкулез. Если оба заболевания выявляются одновременно, то, очевидно, скрыто протекавший СД обострился под влиянием присоединившегося ТБ. Злокачественное, тяжелое течение ТБЛ с наклонностью к быстрому прогрессированию и распаду легочной ткани способствует некомпенсированный или нелеченный диабет.

СД представляет собой болезнь метаболизма, обусловленную отсутствием эндогенного инсулина (СД 1-го типа) или наличием инсулинорезистентности (СД 2-го типа), что в обоих случаях приводит к глубоким нарушениям углеводного, белкового и жирового обмена и развитию микро- и макро ангиопатий и, соответственно, многочисленным органным повреждениям [13, 19, 20, 21, 23].

Лечение больных с сочетанием ТБЛ и СД более длительное, сложное, дорогостоящее. К исходу заболевания ТБ формируются выраженные остаточные изменения, что обусловливает высокий риск развития рецидивов [34, 39].

Туберкулез, алкоголизм и нервно-психические заболевания

Лица с сочетанной патологией (туберкулез и алкоголизм) представляют большую эпидемиологическую опасность не только из-за высокой распространенности ТБ среди страдающих алкоголизмом, но и в связи с часто встречающимися у них тяжелыми деструктивными формами ТБ при массивном бактериовыделении. Ситуация усугубляется ещё и высоким уровнем частоты выделения этими больными полирезистентных и МЛУ/ШЛУ МБТ. В подавляющем большинстве ТБ присоединяется к алкоголизму. При этом оба заболевания взаимно ухудшают течение друг друга. Обусловлено это следующими причинами:

- деградацией личности
- низким уровнем санитарной грамотности
- несоблюдением элементарных правил гигиены
- поздним обращением за медицинской помощью
- пренебрежением рекомендациями врачей
- отказом от радикальной терапии

Доказано, что клинически значимые изменения в психике и особое поведение больных алкоголизмом нередко становятся угрозой комплаен-

су и приверженности лечению. Кроме того, при сочетании ТБЛ и алкоголизма вероятна плохая переносимость антибактериальных препаратов (до 60%) из-за высокой поражённости печени (до 40%) [38].

Клинические проявления и течение ТБЛ при алкоголизме могут быть различными. Процесс в легких иногда приобретает бурное течение и приводит к летальному исходу. Частыми осложнениями ТБЛ считаются кровотечения и кровохарканье, которые связывают с пневмосклерозом и повышенной проницаемостью сосудов под влиянием алкоголя. Большую поражаемость туберкулезом психически больных объясняют совокупностью причин, из которых наиболее важной является расстройство высшей нервной деятельности [35, 36]. В основном это лица, страдающие шизофренией, различными видами слабоумия, а также находящимися в длительном кататоническом состоянии. Патогенез, формы ТБ и лечение у психически больных не отличаются от таковых у психически здоровых людей. Однако своевременное выявление ТБ у психически больных затруднено из-за отсутствия жалоб, трудности сбора анамнеза, стертых клинических симптомов вследствие понижения реактивности организма. Также, проявления основного заболевания могут маскировать некоторые симптомы ТБЛ. Поэтому алгоритм работы команды фтизиатр-психиатр с такими больными предполагает реализацию междисциплинарного подхода [42].

Туберкулез и хронические заболевания легких (ХОБЛ и БА)

Туберкулез и ХОБЛ представляют одно из самых частых коморбидных состояний в клинике фтизиопульмонологических заболеваний. ХОБЛ – это гетерогенное заболевание с наличием нескольких фенотипов, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей с прогрессивным ухудшением функции легких. На сегодняшний день выделяют следующие наиболее изученные клинические фенотипы ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, смешанный и сочетание с бронхиальной астмой (астма-ХОБЛ) [2,5,10,16,21,45]. Способствуют развитию ХОБЛ, в первую очередь, курение, загрязнение атмосферного воздуха, воздействие некоторых газов, инфекции, наличие в анамнезе ТБ легких, БА, тяжелое социально-экономическое положение, генетические факторы [31, 37].

Как туберкулез, так и ХОБЛ являются одной из основных причин бронхолегочной заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Они имеют сходные факторы риска, такие, как уже указанное курение, нарушение мукоцилиарного клиренса, низкий индекс массы тела, лечение кортикостероидами в анамнезе, которые нередко взаимно отягощают каждое заболевание в отдельности. Так, ТБ может являться фактором риска развития ХОБЛ, а ХОБЛ, являясь сопутствующим заболеванием, изменять течение ТБЛ, что затрудняет его диагностику и лечение [17, 40].

Как отмечает И.В. Багишева и соавторы [12] у пациентов с впервые выявленным ТБЛ в сочетании с ХОБЛ наблюдается большая частота встречаемости деструкции легочной ткани, бактериовыделения, лекарственной устойчивости, приводящие к меньшей эффективности лечения. Течение ХОБЛ на фоне туберкулеза также неблагоприятно и сопровождается частыми обострениями. В научной литературе проблема лечения ТБЛ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в последние годы приобрела особую актуальность. Так, в частности, А.Ю. Черников и Л.Г. Землянских [41] показали, что эффективность лечения МЛУ/ШЛУ ТБ в сочетании с ХОБЛ характеризуется более низкой результативностью, чем больных без ХОБЛ. Причины этого связаны с преобладанием более тяжелых типов ХОБЛ, развитием нежелательных побочных эффектов противотуберкулезной терапии, особенностями патогенеза туберкулезного процесса, протекающего в анатомически измененной легочной ткани при ХОБЛ.

Как и большинство других сопутствующих заболеваний, ХОБЛ является предиктором более тяжелого течения ТБ легких и ухудшает прогноз, особенно у лиц пожилого возраста. Ранняя инвалидизация больных, негативное влияние на качество жизни пациентов делают ХОБЛ серьёзной медико-социальной проблемой, требующей особого внимания не только со стороны врачей пульмонологов. По данным ряда клинических исследований [18, 30, 45] рост сочетанной патологии-ТБ и ХОБЛ продолжается несмотря на регулярное совершенствование клинических протоколов. Исследования по распространенности БА и ТБЛ, проведенные в последние годы, также указывают на тесную взаимосвязь этих заболеваний [32, 44].

Заключение. Таким образом, ТБЛ (новые случаи и рецидивы) у коморбидных больных был и остаётся одной из приоритетных проблем XXI века [7]. Сам нарастающий потенциал коморбидности как новый вызов в борьбе с ТБЛ и другими социально значимыми заболеваниями респираторной системы стал особо значимым как для врачей общей практики, так и для фтизи-

опульмонологов. В связи с чем, контроль и мониторинг ТБЛ, ассоциированного с ВИЧ/СПИД-инфекцией, сахарным диабетом, алкоголизмом, ХОБЛ, БА и другими его «спутниками» должны составлять существенный компонент Национальной Программы борьбы с туберкулезом. Следует ожидать, что реализация алгоритма современной организации медицинской помощи коморбидным больным ТБЛ, предполагающая использование пациент-ориентированного и мультидисциплинарного подхода, повышение информированности медицинского персонала и пациентов по вопросам ранней диагностики, терапии и реабилитации основного и сопутствующего заболеваний, позволит снизить частоту коморбидной патологии.

Publicație realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.23, Progam de Stat 2020-2023.

Литература

1. Bacinschi N., Donica A., Alexandru S., Nepoliuc L., Ceban S., Crivenco G. *Aspecte ale tratamentului pacienților cu diabet zaharat și tuberculoză.* Sănătate publică, econimie și management in medicină, 2019, 2 (80); p. 31-38.

2. Brightling C. E. *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, biomarkers and prognostic indicators.* Allergy Asthma Proc., 2016; vol.37, pp. 432-438.

3. Curran A., Falco V., Pahissa A., Kibera E. *Management of tuberculosis in HIV –infected patients.* AIDS Rev. 2012; 4, pp. 231-246.

4. Girardi E. Antonucci G., Vanacore R. et al. *Tuberculosis in HIV – infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy*. Eur. Respir. I., 2004; vol.24, pp.11-17.

5. Moscovciuc A. Simionică Iu., Șincarenco I., Scalețchi V. *Bronhopneumopatia obstructivă cronică: interconexiunea genelor candidate ace cu manifestări clinice de boală (sinteza de literatură).* Buletinul academiei de științe a Moldovei. Științe medicale, 2019; 3 (63), p. 271-275

6. Todoriko L. *Tuberculoza și diabetul zaharat: riscul combinării a două epidemii.* Buletinul academiei de științe a Moldovei. Științe medicale, 2019; 3 (63), p. 59-64.

7. World Health Organization. United Nations Common Position on Ending HIV, TB and Viral Hepatitis through Intersectoral Collaboration, 2018; 16p.

8. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019.

9. Абдуллаев Ф.Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. *Реактанты острой фазы и маркеры нутритивного статуса при сочетании туберкулеза с ВИЧ – инфекцией.* Вестник ЦНИИТ, 2019; 4, с. 5-13.

10. Аисанов З. Р., Колманова Е. Н., Стулова О. Ю. *Фенотин хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия.* Пульмонология, 2013; 1, с. 68-76/

11. Аминев Х. К., Бакиров А. А., Гольянова К. И., Аминев Э. Х. *Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу.* Фтизиатрия и пульмонология, 2014; 1 (8), с. 18-21.

12. Багишева И. В., Неганова Ю. А., Неганова И. А., Мордык А. В. И др. *Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания.* Туберкулез и болезни легких, 2015; 6, с. 21-22.

13. Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Романов В. В. *Реактанты острой фазы в процессе лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом.* Вестник ЦНИИТ, 2019; 4, с. 30-37.

14. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Синицын М. В. *Туберкулез, сочетанный с ВИЧ – инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации.* Туберкулез и болезни легких, 2017; 9, с. 8-18.

15. Вёрткин А. Л., Скотников А. С. Коморбидность. Лечащий Врач, 2013; 8, с. 78-82.

16. Вёрткин А. Л., Скотников А. С., Губжокова О. М. *Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких.* Лечащий Врач, 2013; 9, с. 20-24.

17. Завражнов С. П., Долманов В. В., Собкин А. Л., Батурова Г. А. *Терапия обострений ХОБЛ у больных туберкулезом легких.* Туберкулез и болезни легких, 2011; 4, с. 147.

18. Исмаилзаде Д. *Нарушения респираторной функции в зависимости от объема патологического процесса в легких у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2019, 3(63), p. 127-129.

19.Калшанская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. *Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов.* Туберкулез и болезни легких, 2017; 3, с. 32-39.

20.Комиссарова О. Г., Абдуллаев Ф. Ю., *Туберкуломы легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом.* Туберкулез и болезни легких, 2017; 11, с. 51-54.

21. Кудрявцева Э. З., Макарьяну Н. Н., Никитина Л. Ю. *Особенности обострений у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких.* Вестник ЦНИИТ, 2020; 2, с. 36-48.

22. Кузьмина Н. В. *Характеристика пациентов специализированного отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ – инфекций.* Туберкулез и болезни легких, 2018; 8, с. 37-41.

23. Кубанова З. *Изучение роли различных патогенетических факторов в развитии аритмий и нарушений центральной гемодинамики у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диа-*

бетом. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale, 2019; 3 (63), p. 142-146.

24. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. *Полиморбидность в гериатрической практике: количественные и качественные оценки.* Клиническая геронтология, 2012; 1-2, с. 36-42.

25.Макаров П. В. *Влияние антиретровирусной терапии на эффективность лечения ко-инфекции ВИЧ/ туберкулез с учетом показателей липидного спектра.* Вестник ЦНИИТ, 2020; 1, с. 57-62.

26. Малеев А. И. *Научное обоснование медицинской помощи больным туберкулезом и сопутствующей патологией.* Автореферат дисс… канд. мед. наук – СПБ, 2008; 148с.

27. Мишин В. Ю., Мишина А. В., Левченко М. В. И др. *Туберкулез и ВИЧ – инфекция.* Consilium medicum, 2017; 11, с. 59-63.

28. Мишин В. Ю., Мишина А. В., Эргешов А. Э., Романов В. В. *Диссеминированные поражения легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией.* Вестник ЦНИИТ, 2019; 4, с. 15-29.

29. Михайловский А. М., Комиссарова О. Г., Лепеха Л. Н. *Клинико- морфологические проявления туберкулеза у больных с ВИЧ – инфекцией в Оренбургской области.* Вестник ЦНИИТ, 2019; 1, с. 32-40

30. Моисеева М. В., Викторова И. А., Багишева И. В., Мордык А. В., Мордык Д. И. *Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, легочным туберкулезом и при сочетании двух нозологий.* Лечащий Врач, 2019; 11, с. 60-63.

31. Мордык А. В., Иванова О. Г., Сулим Д. А., Багишева И. В. *Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология.* Лечащий Врач, 2014; 10, с. 14-16

32. Надей Е. В., Совалкин В. И., Нечаева Г. И., Гольтяпин В. В., Логинова Е. И. *Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы.* Лечащий Врач, 2018; 5, с. 76-79.

33. Нечаева О. Б. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации.* Туберкулез и болезни легких, 2017; 3, с. 13-19.

34. Одинец В. С., Шалайко Т. А., Задремайлова Т. А., Папенова Е. А. *Особенности клинического течения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом в Ставропольском крае.* Туберкулез и болезни легких, 2011; 5, с. 85.

35. Панкратова Л. Э. *Расстройства психики при туберкулезе.* Российский медицинский журнал, 2005; 5, с. 17-20.

36. Сафарьян М., Геворкян А., Минасян Г. *Эпидемиология туберкулеза и ситуация среди больных с психическими заболеваниями.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale 2019; 3 (63), p. 54-58.

37. Сулейманова А. К., Сафонова Ю. А., Баранова И. А. *Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (реакции 2010 и 2018гг.)*. Пульмонология, 2019; 5, с. 564-569.

38. Фтизиатрия. Национальное руководство под редакцией М. И. Перельмана, 2007, 506с.

39. Хаудамова Г. Г., Арбузова Е. В., Бесстрашнова Я. В., Мясникова Г.А. *Эффективность лечения больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом.* Туберкулез и болезни легких, 2011; 5, с. 211.

40. Черников А. Ю., Землянских Л. Г. *Особенности течения туберкулеза у больных ХОБЛ.* Туберкулез и болезни легких, 2013; 1, с. 37-40.

41. Черников А. Ю., Землянских Л. Г. *Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с хронической обструктивной болезнью.* Вестник ЦНИИТ, 2018; 4, с. 24-30.

42. Шерстнева Т. В., Скорняков С. Н., Подгаева В. А., Шерстнев С. В., Цветков А. И. *Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом*. Туберкулез и болезни легких, 2017; 1, с. 34-41.

43. Шмелев Е. И. *Бронхиальная астма в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: стратегические проблемы терапии.* Пульмонология Приложение к журналу Consilium Medicum, 2006; с. 18-23.

44. Шмелев Е. И., Куклина Г. И., Якимова М. А. Шмелева И. М., Пунга В. В. *Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы.* Пульмонология, 2010; 5, с. 38-40.

45. Яворский К. М., Московчук А. Ф., Болотникова В. А. Корлотяну А. А., Брумару А. Г., Шинкаренко И. В. *Хронические неинфекционные и инфекционные заболевания легких: современные масштабы проблемы в Республике Молдова. XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания.* Сборник трудов конгресса, 2019; с. 120-121.

CZU: 616.24-002:578.828HIV
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.27

CARACTERISTICA CLINICO-PARACLINICĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE ASOCIATĂ CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Vasile ANTIPA, dr. în șt. med., conf. cercet., **Valeriu DJUGOSTRAN**, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Lucia CEAPA-CĂTANĂ

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: antipava@yahoo.com

Rezumat

Materiale și metode: A fost efectuată analiza publicațiilor științifice selectate din bazele de date HINARI, MEDLINE, EMBASE,etc. *Rezultate și concluzii:* În ultimii ani, în lume, tuberculoza asociată cu virusul imunodeficienței umane constituie una din cele mai grave probleme de sănătate publică, care contribuie la mărirea cazurilor morbidității, a persoanelor inapte de muncă și a mortalității. De obicei, boala se dezvoltă la persoane tinere, cu modul de viață asocial, cu imunitatea compromisă, etc. Cea mai frecventă manifestare a tuberculozei la adulții infectați cu HIV e acea pulmonară. Inițial procesul tuberculos afectează părțile superioare pulmonare, unde pot apărea: cavități, fibroze, micșorarea volumului și calcificarea plămânului. Când imunodeficiența crește tusea devine mai rară, ganglionii limfatici intratoracici se lizează mai frecvent, iar procesul afectează deja lobii pulmonari inferiori. Pentru prevenirea tuberculozei la acest contingent de bolnavi e necesar dispensarizarea lor cu examinarea necesară de două ori pe an, indicând la timp terapia antiretroviralș și chimioprofilaxia.

Cuvinte-cheie: tuberculoza asociată cu virusul imunodeficienței umane, caracteristica clinico-paraclinică, indicatorii epidemiometrici, tratamentul antiretroviral, chimioprofilaxia tuberculozei.

Summary. Clinical-paraclinical characteristics of pulmonary tuberculosis associated with human immunodeficiency virus

Materials and methods: The analysis of selected scientific publications from the HINARI, MEDLINE, EMBASE, etc. *Results and conclusions:* in recent years, in the world, tuberculosis associated with the human immunodeficiency virus is one of the most serious public health problems, contributing to the increase in cases of morbidity, incapacity for work and mortality. Usually, the disease develops in young people, with the asocial lifestyle, with compromised immunity, etc. The most common manifestation of tuberculosis in HIV-infected adults is pulmonary. Initially, the tuberculous process affects the upper lungs, where cavities, fibrosis, shrinkage and calcification of the lung can occur. When the immunodeficiency increases, the cough becomes rarer, the intrathoracic lymph nodes become lysed more frequently, and the process already affects the lower lung lobes. To prevent tuberculosis in this contingent of patients it is necessary to dispense them with the necessary examination twice a year, indicating timely antiretroviral therapy and chemoprophylaxis.

Key-words: tuberculosis associated with human immunodeficiency virus, clinical-paraclinical feature, epidemiometric indicators, antiretroviral treatment, tuberculosis chemoprophylaxis.

Резюме. Клинико-параклиническая характеристика туберкулеза легких, ассоциированного с вирусом иммунодефицита человека

Материалы и методы: Проведен анализ избранных научных публикаций из баз данных HINARI, MEDLINE; EMBASE и др. *Результаты и выводы*. В последние годы в мире туберкулез, связанный с вирусом иммунодефицита человека, является одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения, способствуя увеличению случаев заболеваемости, нетрудоспособности и смертности. Обычно заболевание развивается у молодых людей, ведущих асоциальный образ жизни, с ослабленным иммунитетом и т. д. Наиболее частым проявлением туберкулеза у взрослых ВИЧ-инфицированных является легочное. Первоначально туберкулезный процесс поражает верхние отделы легких, где могут возникать каверны, фиброз, сморщивание и кальцинаты легкого. При нарастании иммунодефицита кашель становится реже, внутригрудные лимфатические узлы поражаются чаще, и процесс уже затрагивает нижние доли легких. Для профилактики туберкулеза у этого контингента больных необходимо дважды в год обследовать, назначая вовремя антиретровирусную терапию и химиопрофилактику.

Ключевые слова: туберкулез, ассоциированный с вирусом иммунодефицита человека, клинико-пара клиническая характеристика, эпидемиометрические показатели, антиретровирусное лечение, химиопрофилактика туберкулеза.

Introducere. Persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) constituie una dintre grupele prioritare de risc sporit pentru tuberculoză (TB) în rândul populației, iar TB la aceștea este principala boală secundară și cauză de deces în stadiul sindromului imunodeficienței umane (SIDA) [1,2,3].

Apariţia HIV a făcut dificilă diagnosticarea tuberculozei. Diagnosticul greşit al tuberculozei a devenit mai frecvent la pacienţii care suferă de alte infecţii asociate cu tulburările legate de HIV. Oportunităţile de a rezolva sau chiar de a contura această problemă importantă sunt foarte limitate. Cu toate acestea, numărul de diagnostice fals pozitive de tuberculoză este doar o mică parte din toate cazurile de tuberculoză înregistrate, ceea ce nu infirmă creşterea uriaşă a ratelor de tuberculoză în zonele endemice pentru infecţia cu HIV [4].

Materiale şi metode. A fost efectuată analiza publicaţiilor ştiinţifice selectate din bazele de date HINARI, MEDLINE, EMBASE,etc.

Rezultate şi discuţii. Tuberculoza pulmonară este cea mai frecventă manifestare a tuberculozei la adulţii infectaţi cu HIV. Tuberculoza poate apărea în orice stadiu al dezvoltării infecţiei cu HIV, iar manifestările sale clinice corespund în mod clar gradului de afectare a stării imune a pacientului. În stadiile incipiente ale infecţiei HIV, când starea imună a pacientului e perturbată parţial, procesul tuberculos se manifestă într-un tablou tipic pentru aceasta. Procesul afectează preponderent părţile superioare ale plămânilor, se formează cavităţi şi, în general, tuberculoza pare a fi aceeaşi ca în perioada de dinaintea apariţiei HIV. Pe măsură ce imunodeficienţa creşte, manifestările tuberculozei devin din ce în ce mai atipice. Apar semne caracteristice perioadei primare a infecţiei tuberculoase, tot mai frecvent devin leziunile ganglionilor limfatici intratoracici, localizarea procesului în lobii inferiori, procesele extrapulmonare şi diseminate. [5,6].

Pacienţii cu tuberculoză asociată cu infecţia HIV acuză tuse mai rar, care ar putea fi cauzată de dezvoltarea mai lentă a cavităţilor pulmonare, deminuarea reacţiilor inflamatorii şi de iritarea mucoasei bronşice ca urmare a scăderii imunităţii celulare [7], iar hemoptizia devine mai rară fiind cauzată de severitatea slabă a proceselor de necroză cazeoasă a arterelor bronşice la acest contingent de bolnavi [8].

Conform datelor literaturii, la adulţi, testele cutanate cu tuberculină în diagnosticul tuberculozei au o valoare limitată deşi sunt foarte informative în studiul prevalenţei tuberculozei în comunitate. În tuberculoza activă, reacţiile cutanate la tuberculină pot deveni negative. Un studiu al tuberculozei la persoanele infectate cu HIV efectuat în Zair a arătat că reacţiile negative la tuberculină au apărut doar la 8% dintre pacienţii cu un conţinut de limfocite CD4 în sânge mai mare de 500 la un mkl, iar frecvenţa acestora a crescut până la 54% la cei cu conţinutul acestor celule sub 200 mkl [9].

Este cunoscut, că bacterioscopia frotiurilor de spută rămâne pilonul principal în diagnosticul tuberculozei, chiar şi în zonele cu o prevalenţă ridicată a infecţiei cu HIV. Studiile sistematice efectuate în regiunea de sud de Sahara au arătat că micobacteriile în frotiurile de spută se găsesc la majoritatea pacienţilor cu co-infecţie. Cu toate acestea, numărul cazurilor cu rezultate negative ale bacterioscopiei frotiului sputei la pacienţii cu tuberculoză pulmonară asociată cu HIV este mai mare decât la pacienţii doar cu tuberculoză [5,10]. În afară de aceasta, în frotiurile de spută de la bolnavii infectaţi cu HIV de obicei se determină mai puţine micobacterii decât la pacienţii HIV-negativi. Din această cauză, micobacteriile pot rămâne neobservate dacă n-a fost privită la microscop întreaga zonă a frotiului la o mărire ridicată [8].

Conform unor publicaţii de specialitate micobacteria tuberculozei (MBT) la acest contingent de bolnavi se determină de la 33,3% cazuri [11], până la 70-80% cazuri [12,13].

Radiografia toracică trebuie efectuată la toţi pacienţii cu suspiciune la tuberculoza pulmonară, cu rezultate negative ale bacterioscopiei frotiurilor sputei şi cu absenţa unui efect curativ în rezultatul administrării antibioticelor cu spectru larg de acţiune. Bronşitele şi pneumoniile cauzate de diverse bacterii se dezvoltă foarte des la persoanele infectate cu HIV. Semne radiologice patognomonice doar pentru tuberculoza pulmonară nu există, deşi reperele clasice în această boală sunt localizarea apicală a procesului, formarea cavităţilor, fibroza, micşorarea şi calcificarea plămânului. Tablou radiologic acemănător se observă şi la pacienţii infectaţi cu HIV cu imunitatea încă relativ păstrată. Pe măsură ce imunodeficienţa creşte, imaginea modificărilor pulmonare devine din ce în ce mai atipică. Modificările infiltrative tot mai des se localizează în părţile inferioare ale plămânilor, iar ganglionii limfatici intratoracici se măresc. Deseori, tabloul radiologic al plămânilor rămâne normal [5,10]. Astfel, modificări ale radiogramelor toracice nu s-au apreciat la 21% dintre pacienţii infectaţi cu HIV şi tuberculoză observaţi în Statele Unite ale Americii. În acelaşi timp, toţi pacienţii au rămas eliminatori de micobacterii în conformitate cu datele bacterioscopice şi/sau culturale, iar numărul limfocitelor CD4 din sânge a fost mai puţin de 200 într-un mkl [14].

Bolile pulmonare netuberculoase la astfel de pacienţi se pot manifesta şi ca o imagine radiologică caracteristică şi atipică. Această circumstanţă trebuie luată în considerare în diagnosticul diferenţial, în special la pacienţii cu rezultate negative ale bacterioscopiei frotiului sputei. Cele mai frecvente leziuni pulmonare asemănătoare tuberculozei la pacienţii infectaţi cu HIV sunt pneumonia bacteriană, pneumonia provocată de Pneumocistys carini, sarcomul Kaposi, infecţiile fungice şi nocardioza [8].

Riscul de îmbolnăvire de tuberculoză printre persoanele HIV-infectate e de 10-15 mai mare, decât la cei cu HIV-negativ [1,2,15,16].

Experții Organizației Mondiale a Sănătății, atenționează că în ultimul timp, în lume, TB asociată cu HIV sunt printre cele mai severe probleme de sănătate publică, care în anul 2017 au constituit 465 000 cazuri [17]. Și în alte publicații se accentuiază actualitatea acestei probleme [15,18,19,20], care contribuie la deminuarea calității vieții, la mărirea numărului persoanelor inapte de muncă și a mortalității [21,22].

În structura cazurilor noi a bolnavilor de TB persoanele cu infecția HIV au constituit de la 0,17 până la 8,1% cu o tendință de creștere din anul 2001 până în 2010 [16,23], iar în Republica Moldova printre cazurile noi și recidive a TB în anul 2016 ponderea coinfecției TB/HIV a alcătuit 301 cazuri (8,5%), în 2017 – 281 (8,4%), iar în 2018 – 248 cazuri (8,2%) [17].

Tot odată, în unele publicații s-a menționat că infecția cu HIV nu are niciun efect asupra evoluției tuberculozei la pacienții cu un număr inițial de limfocite CD4 de peste 500 celule/mkl, deși leziunile ganglionilor limfatici apar mai des decât la pacienții fără infecția cu HIV [24].

Tuberculoza apare de obicei la persoanele tinere peste 2-4 ani după infectarea cu HIV [12, 21], iar cele mai frecvente forme clinice a tuberculozei sunt cea infiltrativă în faza de distrucție [12, 25] și diseminată [25, 26, 27].

Evoluția tuberculozei asociată cu infecția-HIV adesea e fulminantă cu tendință spre generalizare hematogenă a procesului tuberculos [1, 16, 21, 23, 26, 28, 29, 30, 31].

La bolnavii de TB în stadiul tardiv al infecției cu HIV, procesul generalizat au fost înregistrate la 25% [23], iar la acei și cu tuberculoza pulmonară diseminată – la 33,3-69,2% dintre pacienți [25, 30, 32, 33].

Conform datelor literaturii de specialitate printre bolnavii decedați de TB anual crește rata pacienților cu infecția HIV, care a atins în anul 2010 22,9% [23], iar în lume în 2017 au decedat circa 300 mii bolnavi de tuberculoză asociată cu infecția-HIV [17], dintre care cel mai frecvent au decedat acei cu vârsta de până la 30 de ani, mai ales celebatarii, persoanele care au stat în penitenciare, care au dus un mod de viață asocial, la care starea imună era compromisă, etc [34, 35].

A.M. Mihailovschi și coaut., 2011 au studiat 2-ă loturi de pacienți cu tuberculoză asociată cu infecția HIV, care se deosebeau prin manifestările și formele clinice a TB și a modificărilor pato-morfologice:

- primul eșantion: infecția HIV e secundară, TB e mai puțin „agresivă". Speranța medie de viață a bolnavilor din acestă grupă TB/HIV după determinarea infecției cu HIV a fost de 4 ani;

- cohorta a doua – infecția HIV e maladie primară. Pacienții se caracterizează prin forme primitive de TB cu leziuni ale tuturor ganglionilor limfatici și cu procese diseminate localizate în mai multe organe. Speranța medie de viață era de 0,9 ani (11 luni) [31].

În ultimii ani instituțiile de profil se confruntă cu sarcina de optimizare a activității de prevenire și diagnosticare la timp a TB la persoanele infectate cu HIV prin cabinetele de boli infecțioase ale policlinicilor [23].

Prevenirea prevalenței tuberculozei la pacienții cu HIV este o problemă complexă, cu mai multe fațete, care, în ciuda interesului mare al medicilor în oferirea îngrijirilor medicale a acestor bolnavi, e dificil de o rezolvat [3, 16].

Strategia luptei cu tuberculoza la persoanele HIV-infectate include profilaxia, determinarea și tratamentul lor, concomitent cu conlucrarea între medicina primară, serviciul ftiziopneumologic și centrul HIV/SIDA [3, 12, 21].

Printre măsurile profilactice îndreptate întru diagnosticarea tuberculozei la persoanele HIV-infectate, sunt organizarea și efectuarea dispensarizării și a examinării de 2 ori pe an, indicând la timp terapia antiretrovirală și chimioprofilaxia [36, 37].

Concluzii

Analizând materialele tematice de referință am constatat, că:

- în lume, cât și în Republica Moldova datorită incidenței înalte a morbidității, desabilității și a mortalității acestor comorbități problemă dată rămâne actuală;

- printre măsurile de prevenire, diagnosticare și tratament a acestor maladii sunt: conlucrarea la nivel între medicina primară, serviciul ftiziologic și centrul HIV/SIDA cu efectuarea dispensarizării și a examinarii de 2 ori pe an, indicând chimioterapia și medicația antiretrovirală.

Publicație realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.31, Progam de Stat 2020-2023.

Bibliografie

1. Гусева В.А., Коломиец В.М., Кудинов С.М., Шахова Ю.И. *ВИЧ-инфицированные как группа риска по туберкулезу.* Туберкулез и болезни легких. 2011;4:114-115.

2. Долгова Е.А., Альварес Фигероа М.В., Лобашева Г.П. и др. *Определение лекарственной устойчивости к рифампицину у больных туберку-*

лезом, находящихся на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2011;4:129-130.

3. Морозова Т.И., Паролина Л.Е. *Выявление, диагностика и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:58-59.

4. Tanue EA, Nsagha DS, Njamen TN, Assob NJC. *Tuberculosis treatment outcome and its associated factors among people living with HIV and AIDS in Fako Division of Cameroon.* PLoS One. 2019 Jul 30;14(7):e0218800.

5. Raviglione M.C. et al. *Tuberculosis and HIV: current status în Africa*. AIDS, 1997;11:S115-S123.

6. Иванов А.К., Шевырева Е.В., Скрынник Н.А. и др. *Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания.* Туберкулез и болезни легких. 2019;10:19-24.

7. Elliot A.M. et al. *Impact of HIV on tuberculozis in Zambia: a cross-secţional study.* British Medical Journal, 1990;301:412-415.

8. Харрис Э. *Чем отличается диагностика туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ, от постановки диагноза у лиц, не инфицированных ВИЧ? Туберкулез выявление, лечение и мониторинг по К.Томену.* Вопросы и ответы/Пер. с англ. – 2-ое издание. 2004;96-99.

9. Mukadi Y. et al. *Spectrum of immunodeficiency în HIV-l infected patients with pulmonary tuberculosis în Zaire*. Lancet, 1993;342:143-146.

10. Harries A.D. *Tuberculosis in Africa: clinical prezentation and management*. Pharmacology and Therapeutics, 1997;73:1-50.

11. Владимиров К.Б., Марфина Г.Ю., Карасева Е.В. и др. *Возможности этиологической верификации туберкулеза при синдроме системного воспаления у больных ВИЧ-инфек-цией.* Туберкулез и болезни легких. 2019;3:26-30.

12. Левагина Е.Ю., Бородулина Е.А., Хохлова Г.Я. и др. *Туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных в г. Самаре.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:23-23.

13. Мусатова Н.В., Кузьмина Н.В. *Особенности клинической картины и иммунологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:62-62.

14. Greenberg S.D. et al. *Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance).* Radiology, 1994;193:115-119.

15. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. *Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией.* Туберкулез и болезни легких. 2010;8:57-71.

16. Пантелеева Л.Г., Асанов Б.М., Молафеев А.Н. *Туберкулез органов дыхания и ВИЧ-инфекция в Ульяновской области.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:98-99.

17. Valentina Vîlc, Sofia Alexandru, Valeriu Crudu şi al. *Răspunsul la epidemia de tuberculoză* în *Republica Moldova.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2019;3(63):28-35.

18. Тилляшахов М.Н., Белоцерковец В.Г., Парпиева Н.Н. и др. *Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:183-185.

19. Чернов М.Т., Смердин С.В., Фролова О.П. *Критерии оценки работы отделения диагностики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:223-224.

20. Нечаева О.В. *Мониторинг и оценка изменений эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации.* Туберкулез и болезни легких. 2012;8:16-22.

21. Низамов Р.М., Чернышева И.О., Давыдова Р.Р. *Анализ смертности ВИЧ-инфицирован-ных пациентов в туберкулезном стационаре.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:73-73.

22. Русановская Г.Ф., Минаева С.В., Сидорова Н.Н. и др. *Результаты химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на территории Нижегородской области.* Туберкулез и болезни легких. 2019;9:28-32.

23. Атаминова И.Н., Азаматова М,М,, Гольянова Н.И. и др. *Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в г. Уфе.* Туберкулез и болезни легких. 2011;4:43-43.

24. Зимина В.Н., Батыров Ф.А., Кравченко А.В. и др. *Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CB4-лимфоцитов.* Туберкулез и болезни легких. 2011;12:35-41.

25. Сафарян М.Д., Николаян Л.Т., Азизян Н.Г., Стамболцян Е.П. *ВИЧ-ассоциированный туберкулез в Армении по данным туберкулезного стационара.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:150-150.

26. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Земскова З.С. и др. *Патоморфологические особенности диссеминированного туберкулеза на разных стадиях ВИЧ-инфекции.* Туберкулез и болез-ни легких. 2011;4:44-45.

27. Кононучук О.Н., Копылова И.Ф., Сибиль К.В. *Частота и распространенность поражения легочной ткани у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (Результаты рентгенологичес-кого обследования)* Туберкулез и болезни легких. 2011;4:204-205.

28. Пантелеев А.М. *Туберкулез органов дыхания с ВИЧ-инфекцией.* ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010;1:16-22.

29. Зайцева Е.В., Владимиров К.Б., Иванов А.К. *Лекарственная устойчивость микобак-терий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области.* Туберкулез и болезни легких. 2010;9:25-28.

30. Алибаев А.С., Аминев Х.К., Агафарова Р.К. *Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в пенитенциарных учреждениях Республике Башкортостан.* Туберкулез и болезни легких. 2011;4:29-29.

31. Михайловский А.М., Сазыкин В.Л., Лепеха Л.Н. *Эпидемиологическая ситуация по сочетанной патологии ТБ-ВИЧ в Оренбургской области.* Туберкулез и болезни легких. 2011;5:47-48.

32. Владимиров К.Б., Марфина Г.Ю., Иванов А.К. *Роль флюорографичекского обследования в выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях.* ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2015;7(2):69-76.

33. Вострокнутов М.Е., Сысоев П.Г. *Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии „туберкулез и ВИЧ-инфекция" среди лиц отбывающих наказание.* Здоровье и образование в xx1 в. 2016;19(11):181-186.

34. Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П. *Значение социаль-ных факторов при летальных исходах у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.* Туберкулез и болезни легких. 2019;12:61-62.

35. Вострокнутов М.Е., Дюжева Е.В., Кузнецова А.В., Сенько О.В. *Факторы риска госпитальной летальности больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы.* Туберкулез и болезни легких. 2019;7:34-41.

36. Зимина В.Н., Василева И.А., Кравченко А.В. и др. *Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией.* Туберкулез и болезни легких. 2013;10:3-8.

37. Загдын З.М., Вербицкая Е.В., Соколович Е.Г., Беляков Н.А. *Комплексная оценка эффективности системы противодействия распространению ВИЧ-инфекции.туберкулеза на Северо-Западе России.* Туберкулез и болезни легких. 2019;3:6-15.

38. Коломиец В. *Профилактика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в отдельном регионе Российской Федерации.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019:3:201-205.

CZU: 616.24
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.28

ABORDĂRI ACTUALE ALE TRATAMENTULUI MICOBACTERIOZELOR NON-TUBERCULOASE

Irina VOLOȘCIUC, Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., **Aliona DAVID**, dr. în șt. med., **Diana CONDRAȚCHI, Diana BOTNARU, Nelly CIOBANU**

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, R. Moldova

e-mail: volosciuc15@gmail.com

Rezumat

Termenul de micobacterii nontuberculoase (MNT) întrunește numeroase specii de micobacterii, altele decât cele incluse în *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) și altele decât cele ce provoacă lepra (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). Rata infecției pulmonare cu MNT crește odată cu vârsta și variază considerabil în diferite țări. MNT sunt agenți patogeni oportuniști care pot provoca boala, în special, la pacienții imunocompromiși sau cu boală pulmonară preexistentă. Decizia de inițiere a tratamentului este bazată pe evaluarea potențialelor riscuri și beneficii, individual pentru fiecare pacient. Scopul tratamentului este de a lichida/ameliora manifestările clinico-funcționale, de a reduce leziunile pulmonare cu restabilirea capacității de muncă. Tratamentul pacienților cu micobacterioze este unul complex (polichimioterapie, la necesitate și tratament chirurgical etc.), de lungă durată, sub directă observare, administrat în condiții de ambulator și/sau staționar. Schema de tratament este aleasă funcție de specia implicată, tabloul radiologic, comorbidități, sensibilitate la medicamente etc.

Cuvinte-cheie: micobacterii nontuberculoase, tratament, chimioterapie.

Summary. Current approaches of the treatment of nontuberculous mycobacteriosis

The term nontuberculous mycobacteria (NTM) includes different species of mycobacteria, other than *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) and other than those that cause leprosy (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). The rate of lung infection with NTM increases with age and varies considerably in different countries. NTM are opportunistic pathogens that can cause the disease, especially in immunocompromised patients or in those with preexisting lung disease. The decision to initiate the treatment is based on an assessment of the potential risks and benefits, individually for each patient. The aim of the treatment is to liquidate/improve the clinical and functional manifestations, to reduce the lung lesions and to restore work capacity. The treatment of patients with mycobacteriosis is a complex one (polychemotherapy, if necessary – surgical treatment etc.), long-term, under direct observation, administered in the hospital and/or at home. The treatment regimen is chosen depending on the species involved, radiological picture, comorbidities, drug sensitivity etc.

Key-words: nontuberculous mycobacteria, treatment, chemotherapy.

Резюме. Современные подходы к лечению нетуберкулезных микобактериозов

Термин нетуберкулезные микобактерии (НТМ) охватывает многие виды микобактерий, кроме тех, которые включены в Mycobacterium tuberculosis complex (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) и кроме тех, которые вызывают проказу (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). Частота инфицирования легких НТМ увеличивается с возрастом и значительно варьирует в разных странах. НТМ – это условно-патогенные микроорганизмы, которые могут вызывать заболевание, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом или пациентов с уже существующими заболеваниями легких. Решение о начале лечения основывается на оценке потенциальных рисков и преимуществ индивидуально для каждого пациента. Цель лечения больных с НТМ – ликвидация клинических признаков НТМ и стойкое заживление патологических изменений с восстановлением функциональных возможностей и трудоспособности. Лечение больных микобактериозом должно быть комплексным (полихимиотерапия, при необходимости хирургические вмешательства и др.), длительным, контролируемым и проводиться в стационарных и/или амбулаторных условиях. Его схема определяется с учетом микробиологического статуса (вид и лекарственная чувствительность MNT), рентгенологической картины, сопутствующих заболеваний и других факторов (переносимости химиопрепаратов и др.).

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, лечение, химиотерапия.

Introducere. Termenul de micobacterii nontuberculoase (MNT) întrunește numeroase specii de micobacterii, altele decât cele incluse în *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) și altele decât cele ce provoacă lepra (*M. leprae*, *M. lepromatosis*). MNT au fost izolate pentru prima dată de către Pinners în anul 1931. Sunt organisme aerobe, care nu formează spori. Locuiesc într-o mare varietate de medii, în special în rezervoarele de apă [1, 2].

Au fost identificate peste 190 de specii de MNT, patogene pentru om fiind doar cca 60 specii. Sunt transmise prin inhalare, ingestie sau penetrare percutanată. În 1996 Horsburgh a remarcat că MNT importante din punct de vedere clinic sunt: *M. avium, M. intracellulare, M. kansasii, M. abscessus, M. marinum, M. scrofulaceum, M. haemophilum, M. ulcerans, M. chelonae, M. fortuitum, M. genavense, M. xenopi, M. malmoense, M. simiae, M. szulgai, M. smegmatis* [3].

Epidemiologie. Rata infecției pulmonare cu MNT crește odată cu vârsta și variază considerabil în diferite țări. Conform datelor din SUA, prevalența culturilor MNT-pozitive în prezent variază între 1,4 și 6,6 cazuri la 100.000 persoane, în timp ce datele recente din Marea Britanie sugerează o creștere a incidenței culturilor pulmonare MNT-pozitive de la 4,0/100.000 în 2007 la 6,1/100.000 în 2012. În unele țări determinarea incidenței și prevalenței bolii pulmonare cu MNT rămâne dificilă, deoarece raportarea infecției cu MNT către autoritățile sanitare nu este obligatorie [4].

Datorită frecvenței sale înalte, infecțiile cu *Mycobacterium avium complex* (MAC) merită o atenție deosebită. Sursele de infecție cu MAC sunt rezervoarele deschise de apă. MNT se transmit prin vaporii de apă ce se formează deasupra rezervoarelor [17]. *M. kansasii* este, deseori, izolat din materialele prelevate de la unele animale domestice și din apa de canalizare. *M. xenopi* se izolează exclusiv din apă, în special, din sistemele de aprovizionare cu apă fierbinte. *M. xenopi* este una dintre cele mai periculoase specii de MNT, întrucât cauzează forme severe de afectare pulmonară (51% din pacienți decedează în primii 5 ani de la depistarea acestei specii de MNT) [18].

Micobacteriozele nontuberculoase se întâlnesc mai frecvent la bărbați și la persoanele vârstnice. Transmiterea de la om la om este extrem de rară, fiind documentată în rândul pacienților cu fibroză chistică infectați cu *M. abscessus* [5].

Prezentarea clinică a infecției depinde de specia de micobacterii, calea de infectare, gradul de expunere și statutul imun al gazdei. Un risc sporit de infectare cu MNT îl au persoanele: cu boli pulmonare preexistente (astm bronșic, bronhopneumopatie obstructivă cronică, fibroză chistică, bronșiectazii, deficit de α_1-antitripsină, dischinezie ciliară primară, aspergiloză bronhopulmonară alergică *etc.*); cu imunodeficiență primară sau secundară; care corespund criteriilor pentru transplant pulmonar și după transplantul pulmonar; cu reflux gastro-esofagian, artrită reumatoidă, malnutriție și cașexie, deficit de vitamina D; care urmează tratamente imunosupresive. De asemenea, infecția pulmonară cu MNT poate apărea și la indivizi care nu prezintă o patologie pulmonară preexistentă [6, 7].

Una dintre grupele de risc de bază în dezvoltarea infecției cu MNT o prezintă persoanele care trăiesc cu HIV. Infecțiile cu MNT se întâlnesc la 20-40% dintre pacienții care trăiesc cu HIV și nu urmează tratament antiretroviral și tratament profilactic specific, în 90% cazuri fiind determinate de MAC. În caz de inițiere a tratamentului antiretroviral și tratamentului profilactic specific, frecvența infecțiilor cu MAC la acest grup de pacienți scade până la 2 persoane la 100 bolnavi pe an [19]. În cazul în care nivelul $CD_4 < 50$ celule/μl este posibilă apariția micobacteriozei diseminate (în 90% fiind determinată de MAC) [20].

Tabelul 1

Clasificarea infecțiilor cu MNT funcție de frecvența formelor clinice provocate

MNT ce provoacă frecvent boala	MNT ce provoacă rar boala
Forma pulmonară	
M. abscessus, M. avium complex, M. kansasii, M. malmoense, M. xenopi	*M. asiaticum, M. celatum, M. chelonae, M. fortuitum, M. haemophilum, M. szulagi M. scrofulaceum, M. shimoidei, M. simiae, M. smegmatis*
Limfadenita	
M. avium complex, M. malmoense, M. scrofulaceum	*M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum, M. genavense, M. haemophilum, M. kansasii, M. szulagi*
Infecția pielii sau a țesuturilor moi	
M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum, M. marinum, M. ulcerans	*M. avium complex, M. haemophilum, M. immunogenum, M. kansasii, M. malmoense, M. onchromogenicum, M. terrae complex*
Forma diseminată	
M. avium complex, M. chelonae, M. haemophilum, M. kansasii	*M. abscessus, M. celatum, M. conspicuum, M. fortuitum, M. genavense, M. xenopi, M. immunogenum, M. malmoense, M. marinum, M. mucogenicum, M. scrofulaceum, M. simiae, M. szulagi*

Formele clinice de bază în infecția cu MNT sunt afectarea pulmonară (forma cavitară și forma nodulară/bronșiectatică), limfadenita, infecția pielii sau a țesuturilor moi și forma diseminată [8]. Fiecare formă clinică poate fi provocată de anumite specii de MNT (vezi tabelul 1) [21].

Diagnosticului clinic și microbiologic al infecției pulmonare cu MNT se stabilește conform următoarelor criterii:

Criterii clinice (ambele prezente):

1) simptome respiratorii, leziuni nodulare/cavitare la radiografia toracelui sau bronșiectazii cu multiple opacități nodulare la tomografia computerizată a toracelui

și

2) excluderea altor diagnostice.

Criterii microbiologice:

1) cultura pozitivă din cel puțin două probe separate de spută, cu identificarea aceleiași specii de MNT

sau

2) cultura pozitivă din cel puțin o spălătură bronșică sau un lavaj bronșioloalveolar. *Notă:* Înainte de bronhoscopie trebuie încercată sputa indusă. Un singur izolat bronhoscopic este acceptabil pentru diagnosticul micobacteriozei nontuberculoase pulmonare atunci când sputa (expectorată sau indusă spontan) nu poate fi obținută. Un izolat bronhoscopic trebuie coroborat cu rezultatele sputei dacă sunt disponibile ambele probe. Un singur izolat bronhoscopic în prezența probelor de spută negative în mod repetat ar trebui interpretat cu precauție și coroborat cu datele clinice și radiologice

sau

3) biopsie pulmonară transbronșică sau de altă natură cu trăsături histopatologice micobacteriene (inflamație granulomatoasă sau bacili acido-alcoolo-rezistenți) și cultură pozitivă pentru MNT sau biopsie care prezintă trăsături histopatologice micobacteriene (inflamație granulomatoasă sau bacili acido-alcoolo-rezistenți) și una sau mai multe culturi pozitive pentru MNT din spute sau spălături bronșice [9].

Tratament. MNT se numără printre infecțiile cu cele mai numeroase provocări în tratament, cum ar fi scheme terapeutice complexe, rezistența la antibiotice, reacții adverse importante și toleranța scăzută.

Infecția pulmonară prin MNT progresează lent, motiv pentru care inițierea terapiei antibacteriene nu este la fel de urgentă ca și în tuberculoza pulmonară, cu excepția pacienților cu imunosupresie sau infecție invazivă. Pacienții pot fi monitorizați fără tratament pentru a determina dacă boala progresează radiologic sau clinic. Decizia de inițiere a tratamentului antibacterian trebuie să fie bazată pe evaluarea potențialelor riscuri și beneficii, individual pentru fie-

Tabelul 2

Criterii de progresare a micobacteriozelor nontuberculoase

Clinice	• tuse cu spută, hemoptizie, scădere în greutate, transpirații nocturne, dispneea, slăbiciune
Criterii microbiologice	• număr crescut al culturilor pozitive • pozitivitatea frotiului și timpul redus până la pozitivitatea MGIT
Criterii imagistice (radiografia, tomografia computerizată)	• creșterea în dimensiuni și/sau numărului de noduli pulmonari • cavitate pulmonară nouă sau progresare • apariția focarelor noi de consolidare/opacități de tip "copac înmugurit" • agravarea întinderii și/sau severității bronșiectaziilor

care pacient. Inițierea acestuia depinde de tabloul clinico-paraclinic și specia implicată, fiind recomandat pacienților cu criterii certe de progresare a bolii (vezi tabelul 2) [9-12].

În managementul pacientului cu MNT, esențial este și controlul condițiilor subiacente, cum ar fi bronhopneumopatia obstructivă cronică, bronșiectaziile, colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa.* Utilizarea tehnicilor de *clearance* mucociliar pentru controlul volumului sau caracterului sputei și al simptomelor asociate, prevenirea unor infecții repiratorii prin vaccinare sunt la fel de importante ca și tratamentul nemijlocit al infecției cu MNT. La pacienții cu bronșiectazii se recomandă de identificat etiologia acestora și de inițiat tratamentul corespunzător, în caz de necesitate [11].

Scopul tratamentului este de a lichida/ameliora manifestările clinico-funcționale, de a reduce leziunile pulmonare cu restabilirea capacității de muncă.

Principiile de bază a tratamentului infecțiilor cu MNT – justificat, la timp, complex (polichimioterapie, la necesitate și tratament chirurgical *etc.*), de lungă durată, sub directă observare.

Administrarea tratamentului se va realiza de către personalul instruit din serviciile de ftiziopneumologie sau medicină primară, în staționar sau ambulator.

Tratamentul pacienților cu micobacterioză este complex, de bază fiind chimioterapia, iar uneori și tratamentul chirurgical [9].

Chimioterapia (terapia antimicrobiană etiotropă) este o componentă majoră a tratamentului micobacteriozei nontuberculoase, fiind una combinată și de lungă durată. Preparatele sunt selectate funcție de specia implicată, tabloul radiologic, comorbidități, sensibilitate la medicamente *etc*.

Macrolidele sunt o componentă importantă a terapiei antimicobacteriene, atât datorită efectului bacteriostatic, cât și a celui imunomodulator. Cu toate acestea, rezistența la macrolide poate limita opțiunile de tratament și poate pune în pericol succesul terapeutic. Un mecanism potențial de rezistență este mediat de mutații din gena *rrl*. Un alt mecanism care afectează doar membrii complexului *M. abscessus* este mediat de gena *erm (41)*. Această genă influențează susceptibilitatea claritromicinei, prin urmare, detectarea *erm (41)* ar trebui să facă parte din testarea rezistenței molecular-genetice.

Aminoglicozidele sunt, de asemenea, adesea folosite pentru tratarea bolilor cauzate de MNT. Rezistența la aminoglicozide este cauzată, în primul rând, de mutații ale genei *rrs*.

În consecință, managementul infecțiilor cu MNT necesită determinarea rapidă a rezistenței pentru a oferi o terapie adecvată [3].

În caz de suspecție de infecție cu MNT tratamentul empiric nu este recomandat.

Tratamentul infecției cu *Mycobacterium avium complex*:

În caz de infecție cu MAC sensibil la macrolide se vor administra 3 preparate (azitromicină sau claritromicină, rifampicină, etambutol). Dacă sunt prezente leziuni cavitare/bronșiectazii extinse sau infecție pulmonară cu MAC rezistent la macrolide, în schema de tratament va fi inclusă și amikacina (streptomicina) administrată parenteral pe o durată de minim 2-3 luni.

Preparatul de bază în tratamentul infecției cu MAC este macrolidul. Excluderea acestuia din schema de tratament este asociată cu reducerea ratei de conversie a culturii sputei și creșterea mortalității. Azitromicina este preferabilă claritromicinei datorită toleranței mai bune, interacțiunilor medicamentoase reduse, administrării într-o singură priză.

Tratamentul necesită să fie administrat pentru o perioadă de minim 12 luni după conversia culturii sputei, cu o periodicitate de 3 ori pe săptămână (în leziuni pulmonare nodulare/bronșiectazii, fără cavități, infecție pulmonară cu MAC sensibil la macrolide) sau zilnic (leziuni pulmonare cavitare/bronșiectazii extinse, infecție pulmonară cu MAC sensibil la macrolide) [12, 13].

Tratamentul infecției cu *Mycobacterium avium complex* forma diseminată la persoanele care trăiesc cu HIV:

Tratamentul constă din administrare de antibiotice și tratament antiretroviral. Schema de tratament include 2 preparate (macrolid, etambutol). În caz de

rezistență la macrolide pot fi incluse aminoglicozidele (amikacina) și o fluorchinolonă (moxifloxacina). La acești pacienți clofazimina se asociază cu o martalitate crescută, astfel, utilizarea acesteia este contraindicată. Tratamentul se recomandă de continuat până când pacientul devine asimptomatic, iar nivelul CD_4 > 100 celule/μl pentru o perioadă de cel puțin 12 luni.

Tratament preventiv al infecției cu MAC la persoanele care trăiesc cu HIV este recomandat celor cu CD_4 < 50 celule/μl și constă din administrarea azitromicinei 1200 *mg* în doză unică, o dată pe săptămână, până la reinițierea tratamentului antiretroviral cu atingerea nivelului CD_4 > 100 celule/μl pe o perioadă de 3 luni [12, 14].

Tratamentul infecției cu *Mycobacterium kansasii*:

În cazul în care *M. kansasii* este sensibilă la rifampicină se vor administra 3 preparate (rifampicină, etambutol, izoniazidă/macrolid). Dacă *M. kansasii* este rezistentă la rifampicină sau se atestă intoleranță la unul dintre preparatele de linia întâi, preparatul respectiv va fi înlocuit cu un antibiotic din grupul fluorochinolonelor (moxifloxacină). Administrarea parenterală de amikacină (streptomicină) nu este recomandată.

Tratamentul se va administra pentru o perioadă de minim 12 luni (în majoritarea cazurilor conversia culturii sputei are loc la 4 luni de tratament, de aceea se recomandă durata fixă de 12 luni; doar în cazul eșecului conversiei sputei se recomandă de revăzut durata tratamentului); zilnic sau de 3 ori pe săptămână în caz de pacienți cu leziuni pulmonare nodulare/bronșiectazii tratați cu rifampicină, etambutol și macrolid; zilnic – la pacienții cu leziuni pulmonare cavitare tratați cu rifampicină, etambutol și macrolid și la pacienții tratați cu rifampicină, etambutol și izoniazidă [10, 12].

Tratamentul infecției cu *Mycobacterium malmoense*:

Tratamentul va include 3 preparate (rifampicină, etambutol și azitromicină/claritromicină) administrate zilnic. Dacă imagistic se determină leziuni cavitare sau bronșiectazii extinse, cu simptome severe și spută BAAR pozitivă, suplimentar, se indică și amikacina (streptomicina) parenteral, de 3 ori pe săptămână. Durata tratamentului este de minim 12 luni după conversia culturii [9, 12].

Tratamentul infecției cu *Mycobacterium xenopi*:

Infecția cu *M. xenopi* se tratează cu 3-4 preparate: rifampicină, etambutol și azitromicină (claritromicină) și/sau fluorochinolonă (moxifloxacină) administrate zilnic. În cazul în care imagistic se identifică leziuni cavitare sau bronșiectazii extinse, în schema de tratament se va include și amikacina administrată parenteral de 3 ori pe săptămână. Durata tratamentului – minim 12 luni după conversia culturii [9, 10, 12].

Tratamentul infecției cu *Mycobacterium abscessus*:

Infecția prin *M. abscessus* prezintă dificultăți majore de tratament, întrucât poate fi rezistentă la mai multe dintre antibioticele de bază. La moment nu există o schemă optimă și o durată bine definită de tratament în infecții pulmonare cu *M. abscessus.*

Pacienții infectați cu tulpini fără rezistență la macrolide în faza inițială vor fi tratați cu cel puțin 3 preparate active (conform sensibilității în *vitro*), inclusiv cu administrare intravenoasă. Pacienții infectați cu tulpini cu rezistență la macrolide vor fi tratați cu minim 4 preparate active. În cazul dat, macrolidul poate fi utilizat pentru efectul său imunomodulator, dar nu este considerat ca și preparat activ.

Pentru faza de continuare se recomandă cel puțin 2-3 medicamente active.

Durata tratamentului variază, în majoritatea cazurilor se recomandă a fi de minim 12 luni.

Când boala este provocată de specii mult mai rare de MNT, se va prescrie o schemă de tratament atribuabilă unor specii mai frecvente, cum ar fi MAC și *M. kansasii* [15]. Tratamentul formei diseminate de micobacterioză nontuberculoasă, în majoritatea cazurilor va fi similar infecției diseminate prin MAC [12].

Tratamentul MNT la pacienții cu fibroză chistică

Unul dintre grupurile de persoane cu risc sporit de infecție cu MNT o constituie pacienții cu fibroză chistică. Screening-ul pentru micobacterioze nontuberculoase la acești pacienți se va face prin prelevarea anuală a specimenelor de spută sau în cazul declinului clinic cu ineficiența tratamentului contra agenților non-MNT. Totodată, se recomandă de examinat sputa până la inițierea monoterapiei de lungă durată cu macrolid cu scop imunomodulator. Criteriile de diagnostic și schemele de tratament sunt identice cu cele ale pacienților fără fibroză chistică. Totuși, tratamentul poate fi mai complicat, din cauza severității bolii de bază, infecțiilor concomitente [16].

Unele specii de MNT necesită o abordare specială, de exemplu forma pulmonară provocată de *M. abscessus* răspunde greu la tratament, în lipsa unei intervenții chirurgicale radicale; forma pulmonară provocată de *M. kansasii* seamănă, din punct de vedere clinico-radiologic și regim de tratament, cu tuberculoza pulmonară [12, 22].

Tratamentul chirurgical este o metodă adjuvantă de tratament a infecțiilor cu MNT. La moment nu există criterii certe de selectare a pacienților pentru rezecție pulmonară. Beneficiile tratamentului chirurgical trebuie să prevaleze asupra riscurilor. Anterior intervenției chirurgicale este preferabilă obținerea conversiei culturii.

Indicații pentru aplicarea tratamentului chirurgical ar fi: ineficiența tratamentului medicamentos, leziuni cavitare, leziuni pulmonare localizate, apariția complicațiilor (hemoptizii, bronșiectazii severe), rezistența antibacteriană.

Dacă forma pulmonară a infecției cu MNT se prezintă sub forma unui nodul parenchimatos solitar, după rezecția leziunii nu este necesar un tratament cu antibiotice [12].

Criterii de eficacitate a tratamentului infecției cu MNT:

- dispariția semnelor clinice și de laborator al inflamației cauzate de MNT;
- debacilarea confirmată prin examene microscopice și conversia culturilor MNT;
- regresia manifestărilor radiologice (noduli, infiltrații, destrucții);
- restabilirea funcționalității și a capacității de muncă [9, 12].

Lipsa efectului terapeutic se apreciază în caz de:

- tablou clinic și radiologic stabil sau cu progresare pe parcursul a 6 luni de tratament

sau

- peste 12 luni de tratament în sputa se identifică aceeași specie de MNT.

Cauzele ineficienței tratamentului antimicobacterian pot fi: rezistența MNT la preparatele utilizate, scăderea aderenței pacienților la tratament din cauza duratei lungi de tratament și a reacțiilor adverse medicamentoase, patologiile concomitente [24].

Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele utilizate în tratamentul infecțiilor cu MNT:

Preparatele utilizate în tratamentul micobacteriozelor nontuberculoase pot avea numeroase reacții adverse. Cele mai frecvente sunt de ordin gastrointestinal, în special la administrare de macrolide. Hepatotoxicitatea se poate dezvolta la rifampicină, macrolide, imipenem. Aminoglicozidele provoacă nefrotoxicitate și ototoxicitate. Pacienții trebuie să fie informați despre posibilele pierderi ale auzului sau apariția simptomelor vestibulare de la aminoglicozide și macrolide. Etambutolul și linezolidul pot determina neuropatia periferică. Acuitatea vizuală necesită să fie evaluată la persoanele care primesc etambutol. Rifampicina acționează asupra enzimelor hepatice implicate în metabolismul altor medicamente, precum macrolide și fluorochinolone. Astfel, selectarea schemei de tratament trebuie să fie bazată pe posibilele interacțiuni medicamentoase și prezența comorbidităților, cu scopul de a reduce la maxim apariția efectelor adverse și creșterea aderenței la tratament a pacientului [9].

Concluzii

În ultimii ani, incidența micobacteriozelor nontuberculoase a crescut la nivel mondial. Infecțiile cu MNT sunt printre cele mai provocatoare, datorită rezistenței la antibiotice, schemelor terapeutice complexe, toleranței scăzute și efectelor adverse semnificative asociate tratamentului antimicobacterian. Decizia de a iniția tratamentul poate fi dificilă și necesită o evaluare minuțioasă a beneficiilor și riscurilor. Scopul tratamentului este de a lichida/ameliora manifestările clinico-funcționale, de a reduce leziunile pulmonare cu restabilirea capacității de muncă. Tratamentul pacienților cu micobacterioze este unul complex (polichimioterapie, la necesitate și tratament chirurgical *etc.*), de lungă durată, sub directă observare, administrat în condiții de ambulator și/sau staționar. Schema de tratament este aleasă funcție de specia implicată, tabloul radiologic, comorbidități, sensibilitate la medicamente *etc*.

Bibliografie

1. Horne D, Skerrett S. *Recent advances in nontuberculous mycobacterial lung infections.* F1000Res. 2019.

2. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. *Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, Mycobacterium avium Complex*. Front Med (Lausanne). 2017. 4:27.

3. Betty A. Forbes, Geraldine S. Hall et al. *Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria*. April 2018.

4. Donohue MJ, Wymer L. *Increasing Prevalence Rate of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Five States*, 2008-2013. Ann Am Thorac Soc. 2016 Dec. 13 (12):2143-2150.

5. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. *Respiratory outbreak of Mycobacterium abscessus subspecies massiliense in a lung transplant and cystic fibrosis center.* Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 15. 185 (2):231-2.

6. American Thoracic Society. *Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Joint position paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control*. Am Rev Respir Dis. 1987; 136:492-496. Abstract.

7. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. *Rapidly growing mycobacteria infection in patients with cancer.* Clin Infect Dis. 2010 Aug 15. 51 (4):422-34.

8. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, Miller WT. *Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria*. Radiology 1985; 157: 289–96.

9. Griffith DE, Aksamit T, et al. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases.* Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15. 175 (4):367-416.

10. *British Thoracic Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD).* 17 Aug 2017. Page 31,32.

11. Chalmers DJ, Aksamit T, Carvalho ACC, Rendon A, Franco I. *Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections.* Pulmonology. Volume 24, Issue 2, March–April 2018, Pages 120-131.

12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J. *Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline*. Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535.

13. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, Veziris N, Cambau E. *Infections caused by Mycobacterium abscessus: epidemiology, diagnostic tools and treatment*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016 Dec. 14 (12):1139-1154.

14. Henkle E, Winthrop KL. *Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts.* Clin Chest Med. 2015 Mar. 36 (1):91-9.

15. Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinuM. Microbiol Spectr*. 2017 Apr. 5 (2).

16. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL. US *Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis.* Thorax. 2016 Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):1-22.

17. Tran QT, Han XY. *Subspecies Identification and Significance of 257 Clinical Strains of Mycobacterium avium* – Journal of Clinical Microbiology, Vol 52, No 4, 2014. p. 1201-1206.

18. Шевченко ОС, Тодорико ЛД. Вопросы диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2019, № 1, с. 36-55.

19. Наказ МОЗ України № 182 від 13 04 2007 «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків».

20. Bodle EE, Cunningham JA, Della-Latta P. et al. *Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria în Patients without HIV Infection, New York City – Emerging Infectious Diseases*. Vol 14, No 3, 2008, p. 390-396.

21. Шевченко ОС, Тодорико ЛД, Потейко ПИ, Погорелова ОА. Вопросы диагностики и лечения нетуберкулезных микобактериозов. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2019, № 1, с. 36-55.

22. Wallace RJ, Glassroth CJ, Griffith DE et al. Supplement: *American Thoracic Society Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol 156, No 2, Part 2, 1997.

23. Jenkins P.A., Campbell I., Banks J. et al. *Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicini and ethambutol în treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy.* Thorax 2008; 7 (63): 627–634.

7. Lambert P.A. *Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics în gram-positive bacteria and mycobacteria.* Journal Appl. Microbiol Symp Suppl. 2002; (92): 46–54.

CZU: 616.12-008.318
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.29

SINDROMUL DE INTERVAL QT LUNG: ASPECTE CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., **Serghei PISARENCO**, dr. hab. în șt. med., **Iurie SIMIONICĂ**, dr. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat

Estimarea intervalului QT prezintă o importanță clinică majoră, în special prin faptul, că alungirea ultimului poate să se asocieze cu un risc sporit de deces, inclusiv prin deces subit cardiac în rezultatul dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, inclusiv tahicardiei ventriculare polimorfe (tahicardiei ventriculare de tip „piruet”). Alungirea intervalului QT poate fi congenitală (primară, idiopatică) și dobândită (secundară). Durata intervalului QT poate crește prin utilizarea unui șir de preparate medicamentoase. În lucrare sunt prezentate datele contemporane despre valoarea controlului clinic a duratei QT pe fondalul terapiei medicamentoase, sunt prezentate exemple a cazurilor, asociate cu riscul crescut a alungirii QT și, ca urmare, a dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, lista preparatelor medicamentoase, care potențial pot conduce la alungirea intervalului QT.

Cuvinte-cheie: sindromul de interval QT lung, aritmii ventriculare polimorfe, tahicardie ventriculară de tip „piruet”.

Summary. The QT long syndrome: clinical and diagnostic aspects

QT interval prolongation is a predictor of the life-threatening cardiac arrhythmias – polymorphic ventricular tachycardia (torsade de pointes). Long QT syndrome may be congenital or acquired. It is known that a wide range of both antiarrhythmic and non-cardiac medications might lead to QT interval prolongation. List of drugs that cause QT prolongation is constantly growing and being updated. The review contains current data on the clinical significance of the control of QT interval duration within drug therapy. Clinical conditions associated with an increased risk of QT interval prolongation are described. Drugs that can induce QT prolongation are also discussed.

Key-words: long QT syndrome, polymorphic ventricular tachycardia, torsade de pointes, life-threatening arrhythmias.

Резюме. Синдром удлинённого интервала QT: клинические и диагностические аспекты

Увеличение длительности интервала QT является предиктором развития фатальных нарушения ритма сердца – желудочковой тахикардии типа „пируэт" и внезапной смерти. Наряду с врождённым, существует и приобретённый синдром удлиненного интервала QT. Количество препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (как антиаритмических, так и других групп) постоянно увеличивается и ежегодно дополняется. В статье представлены современные научные данные о клиническом значении контроля длительности QT на фоне медикаментозной терапии, приведены примеры состояний, сопровождающихся повышенным риском удлинения интервала QT и, как следствие, развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», представлен перечень лекарственных препаратов, потенциально влияющих на длительность интервала QT.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», жизнеугрожающие аритмии.

Introducere. Sindromul de intervalul QT lung este din punct de vedere clinic şi genetic heterogen şi se caracterizează prin alungirea intervalului QT pe ECG asociat unui risc crescut de apariție a unei aritmii ventriculare maligne, care poate duce la sincope sau moarte subită cardiacă.

Intervalul QT – interval de durată al electrocardiogramei standard (ECG), de la începutul undei Q până la recăderea segmentului descendent a undei T față de izolinia, ce reflectă procesele de depolarizare și repolarizare a miocardului ventricular. Intervalul QT este un indiciu larg discutat, ce reflectă sistola electrică a ventriculelor cordului [1,2]. El include în sine complexul QRS (depolarizarea rapidă și repolarizarea primară a miocardului septului interventricular, a pereților ventriculului drept și stâng), segmentul ST (platoul de repolarizare), unda T (repolarizarea finală). Alungirea intervalului QT poate fi congenitală (primară, idiopatică) și dobândită (secundară).

Sindromul de QT lung congenital (SQTL) este din punct de vedere clinic şi genetic heterogen: șase gene sunt identificate şi codate fiind vorba de subunităţi ale canalelor sodice şi potasice – două subunităţi canale potasice KCN pentru LQT1/KCNH pentru LQT2, o subunitate a canalului sodic SCN5A pentru LQT3, două subunităţi regulatoare a canalelor de potasiu (KCNE1 pentru LQT4 și KCNE2 pt LQT5) [10, 22].

Estimarea intervalului QT prezintă o importanță clinică majoră, în special prin faptul, că alungirea ultimului poate să se asocieze cu un risc sporit de deces, inclusiv prin deces subit cardiac în rezultatul dezvoltării aritmiilor ventriculare fatale, inclusiv tahicardiei ventriculare polimorfe (tahicardiei ventriculare de tip „piruet"- torsade de pointes, (TdP) [3, 4]. La alungirea intervalului QT contribuie o multitudine de factori, printre care o atenție deosebită o are utilizarea nerațională a preparatelor medicamentoase, ce facilitează creșterea intervalului. Din aceste motive în Europa și SUA au fost excluse din circulație un șir de preparate antimicrobiene, ce pot influența durata intervalului QT.

Evaluarea intervalului QT. Actualmente există diferite abordări privind expunerea acestui indice, fiindcă nu există un standard unic de calculare a acestui interval [5]. În calitate de alternativă a intervalului QT se poate de estimat intervalul ST – indiciu, ce caracterizează doar faza (procese) de repolarizare a ventriculelor. Începutul (punctul „j") este locul trecerii părții finale a complexului QRS în segmentul ST. Teoretic (deoarece din proces se exclude faza depolarizării – QRS) utilizarea acestui interval este mai concludentă [2, 12]. În baza stabilirii alungirii intervalului QT este măsurarea corectă și interpretarea valorilor intervalului QT referitor la semnificația frecvenței contracțiillor cardiace. Durata intervalului QT în normă se modifică în dependență de frecvența contracțiilor cardiace [2]. Pentru calcularea indicilor normali a intervalului QT, luând în considerație frecvența contracțiilor cardiace, se folosesc diferite formule, tabele și nomograme. Doschitsin V.L., primul dintre specialiștii de ramură, a atras atenția la faptul, că diferite metode de calculare a semnificației cuvenite a intervelului QT complică evaluarea reală. Corecția intervalului QT se efectuiază cu aplicarea diferitor formule: Bazett (modificată), Fredericia, Framingham și formula Hodges [15]:

Bazett: $QTc=QT/RR^{0,5}$ (QT și RR în sec); **Fridericia:** $QTc=QT/RR^{0,33}$ (QT и RR în sec); **Framin-**

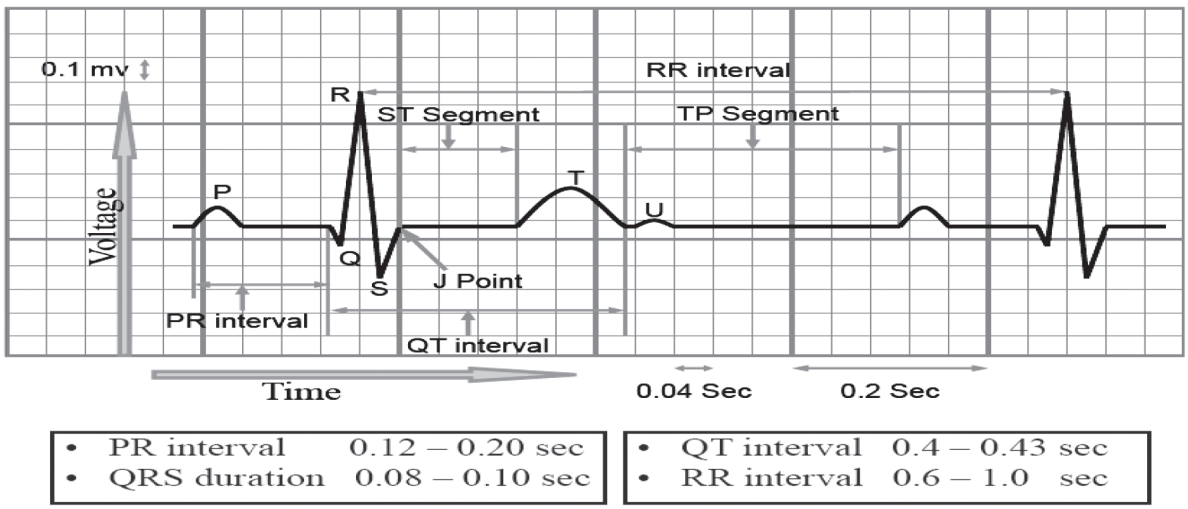


Figura 1. Segmentele importante a electrocardiogramei

gham: QTc=QT+0,154 (1000-RR) (QT и RR în msec); **Hodges:** QTc=QT+1,75 (FCC – 60) (QT în și msec, FCC în băt/min) [15].

Formula Bazett se aplică în special pentru stabilirea intervalului corijat QT în cercetările clinice [15]. Pentru calcularea intervalului QT în fibrilația atrială poate fi utilizată formula, prezentată de A. Sagie et al. [14]:QTC=QT+0,1 54x(1000 – RR) (QT și RR în msec).

Pe lângă aceasta, e posibilă aplicarea nomogramelor de stabilire a creșterii duratei QT, bazate pe contrapunerea duratei QT și duratei ,,pereche'' RR sau FCC [2, 11].

La problemele de bază a măsurării intervalului QT se atribuie:

1. Dificultăți în precizia de stabilire a începutului și sfârșitului intervalului QT;
2. Dificultățile de diferențiere a undelor T și U.

În mai multe cazuri se aplică următoarele standarde: intervalul QT se măsoară de la punctul de debut al complexului QRS până la punctul maximal tardiv al undei T în locul trecerii lui în linia izoelecrtică T – P. O altă metodă: sfârșitul indei T se determină ca locul intersectării liniei izoelectrice T – P cu linia tangențială, conturată pe inclinare maximă a părții descendente a undei T. Asemenea metodă se utilizează în cazul suprapunerii undelor P și U asupra undei T. Ca variantă de alternativă în asemenea situații poate fi determinarea sfârșitului undei T ca excavație maximală între unde. În fiecare derivație intervalul QT și intervalul precedent lui intervalul RR se estimează nu mai puțin de trei cicluri cardiace consecutive cu calcularea parametrilor medii.

Din calculele este necesar de exclus derivațiile cu diferențierea neclară a undei T, ECG cu blocada completă a ramurilor fasciculului Hiss și, după părerea a mai multor autori [2, 7], cu fibrilație atrială, dar, necătând la aceasta, cum s-a discutat anterior, se poate de utilizat o formulă specială de calculare a duratei intervalului QT. Unda U necesită de a fi inclusă în calculare, dacă ea se fuzionează cu unda T. Din cauza complicității de identificare a sfârșitului undei T se propune de utilizat alte indice, ce caracterizează procesul de repolarizare a ventriculelor și permite de a exclude din analiză partea finală a undei T (intervalul JT), și de asemenea intervalul T pic – T sfârșitul, intervalul R – T (distanța dintre vârful indei R și piculi maximal al undei T) [21].

Cauzele alungirii intervalului QT. Alungirea intervalului QT la ECG direct indică la creșterea potențialului de acțiune, în prealabil a unor părți a ventriculelor. Dispersarea timpului de restabilire a ventriculelor, asincronismul de repolarizare a ventriculelor pot deveni ca bază a mecanismului re-entry și apariția unor astfel de aritmii fatale ca tahicardia ventriculară, tahicardia ventriculară de tip torsada de vârf și fibrilație ventriculară [8, 13]. Alungirea intervalului QT poate fi congenitală (primară, idiopatică) și dobândită (secundară). *A. Jervella și F. Lange-Nielsen* au descris sindromul, ce include forma familială de surditate eriditară, alungirea intervalului QT, cazuri frecvente de sincope și moarte subită. Sindromul se caracterizează printr-un tip autosom – recesiv ereditar. Un sindrom similar, dar fără surditate ereditară, moștenit după tipul autosom – dominant a fost descris independent unul de altul de către *O. Word și C. Romano* [19, 22]. Actualmente sunt descrise câteva genotipuri de sindroame ereditare de QT alungit. Toate sunt legate de mutații a genelor, care codifică unitățile structurale ale canalelor membranoase a cardiomiocitelor [22] .

Sindromul dobândit (secundar) a intervalului QT alungit este provocat de influența diferitor factori: terapiei medicamentoase, bradicardiei sinusale, blocului atrioventricular, prolabării valvei mitrale, alterării cre-

Tabelul 1

Influenţa preparatelor medicamentoase asupra duratei intervalului QT

Influenţa asupra intervalului QT	Preparate
Foarte probabil (la mai mult de 50% de pacienţi se depistează alungirea intervalului QT)	**Antiaritmice:** *Clasa 1*: ajmaline, cibenzoline, dihydroquinidine, disopyramide, encainide, flecainide, mexiletine, pirmenol, procainamide**, propafenone** quinidine *Clasa 3*: **amiodarone**, azimilide, bretylium, dofetilide, dronedarone, sotalol, ibutilide **Antipsihotice:** tioridazin
Probabil (la 30-40% de pacienţi se depistează alungirea intervalului QT)	**Antipsihotice:** limozidon, ziprazidon
Probabil la pacienţi cu risc crescut (la mai mult de 40% de pacienţi cu riscul crescut se depistează alungirea intervalului QT)	**Antibiotice:** *Macrolide:* clarithromycin, erythromycin, sparfloxacin **Antituberculoase:**bedaquilin, delamanid, izoniazid, clofazimin **Antipsihotice:** clorpromazin, haloperodol, olanzapin, risperidon **Antidepresante**: amitriptilin, dezopramin, imipramin, sertalin, venlafaxin **Altele**: droperidol
Puţin probabil (la 30-40% de pacienţi nu se determină cu alungirea intervalului QT)	**Antibiotice:** fluconazol, levofloxacin, moxifloxacin, trimetoprim-sulfametoxazol **Antidepresante**: fluoxetin, paroxetin **Antiretrovirale:** inhibitorii proteazelor, efavirenz **Contra migrenei**:sumatriptan, zalmitriptan **Alte**: metadon
Improbabil (la mai mult de 50% de pacienţi nu sunt modificări la ECG)	**Antibiotice:** azitromycin, ciprofloxacin, clindamycin
Necunoscute (nu sunt date ştiinţifice)	**Antipsihotice:** mezoridazin,cvetiapin **Antidepresante: :** doxepin **Altele:** cloroquin, domperidon, febomat, foscarmed, fosfenitoin, indapamid, moexipril, octerotid, ondansetron, chinin, tacrolim, tamoxifen, vasopressin

ierului şi cutiei toracice, aterosclerozei postinfarctice, după mio- şi pericardită suportată la pacienţii, care se aflau la o dieta redusă de proteine cu dereglări de balanţă electrolitică (hipopotasiemie, hipocalciemie, hipomagneziemie) [9]. Investigarea a 7795 bărbaţi şi femei în studiile *Third National Health and Nutrition Survey* n-a depistat ligătură dintre intervalui QT alungit şi astfel de factori, ca utilizarea abundentă a cafelei, ceaiului, fumatului şi activitatea fizică redusă, iar consumarea alcoolului s-a asociat semnificativ cu alungirea intervalului QT numai la bărbaţi, dar nu şi la femei) [6]. Durata intervalului QT poate creşte prin utilizarea unui şir de preparate medicamentoase (Tab.1): chinidină, amiodaronă, novocainamidă, derivatele fenotiazidei, barbituratele, în intoxicaţiile cu substanţe fosfororganice şi mercur etc [17,18]. Pentru majoritatea preparatelor medocamentoase este stabilită o ligătură directă dintre nivelul plasmatic a preparatelor şi riscul apariţiei tahicardiei ventriculare de tip torsada de vârf [11, 20]. Faptul, precum că alungirea intervalului QT, inclusiv pe fondalul utilizării preparatelor medicamentoase constituie un predictor al aritmiilor ventriculare fatale prezintă dubii [20]. Spre exemplu, în studiul lui *S.M. Straus et al*. [23], care a inclus mai mult de 500 000 pacienţi pe o perioadă de 8 ani de observare, au fost depistate 775 cazuri de moarte subită, iar în 320 cazuri moartea subită s-a asociat cu utilizarea medicamentelor, care alungesc intervalul QT. Alungirea intervalului QT pe fondalul terapiei antiaritmice este legată cu scăderea genetic condiţionată a „rezervei de repolarizare" [10], ca rezultat al variaţiilor genetice, în special al genei proteinei de adaptare a sintazei oxidului nitric [22]**.** La pacienţii cu risc înalt se referă pacienţii vârstnici, femei, pacienţii cu fracţia de ejecţie redusă, hipertrofie ventriculară stângă, ischemie, FCC scăzută, dereglări electrolitice aşa ca hipopotasiemia, hipomagneziemia,

Tabelul 2

Factorii de risc a creșterii activității QT și tahicardiei ventriculare de tip „piruet” pe fondalul administrării preparatelor medicamentoase

Vârsta înaintată
Boli cardiace
Insuficiența cardiacă congestivă cronică
Hipertrofia ventriculară stângă, Infarctul miocardic
Perioade după restabilirea ritmului sinusal la fibrilație atrială
Inițial crescut intervalul QT
Sindromul ereditar al intervalului QT alungit (poate fi clinic neidentificat)
Bradicardia și dereglările a conductibilității intracardiace
Creșterea bioaccesibilității a preparatelor (pentru medicamente ce se metabolizează în ficat)
Variații genetice
Polimorfismul canalelor ionice
Prescrierea simultană a preparatelor ce potențial alungesc intervalul QT
Bolile ficatului
Dereglări de excreție a funcției hepatice sau renale (pentru preparatele care sunt evacuate prin ficat și rinichi) Introducerea intravenoasă rapidă a preparatelor medicamentoase ce alungesc QT
Utilizarea diureticilor
Terapia cu digoxină
Disbalanța electrolitică: hipocaliemia, hipomagneziemia, hipocalciemia

hipocalciemia [21]. Așa cum preparatele antiaritmice provoacă evident alungirea intervalului QT, deci și riscul dezvoltării tahicardiei ventriculare de tip torsada de vârf în primele zile de terapie este crescut evident. Deaceea este de dorit a iniția terapia antiaritmică în condiții de staționar, când este posibilă o supraveghere de lungă durată(de care, în particular, au necesitate pacienții cu modificări structurale a cordului), ce va permite a preveni în termen apariția TdP sau de a acorda un ajutor de urgență**.** Sunt studii, ce demonstrează, că la pacienții cu tahicardii supraventriculare este, din punctul de vedere economic, motivată supravegherea timp de 72 ore până la indicarea terapiei antiaritmice [19, 21]. Preparatele non-cardiace de asemenea pot fi cauza alungirii QT și, respectiv, a dezvoltării tahicardiei ventriculare fatale, dacă ele au capacitatea de a bloca canalele de potasiu sau interacționează cu alte preparate medicamentoase. Această interacțiune poate fi farmacodinamică sau farmacocinetică, când un preparat influențează asupra eliminării altuia, spre exemplu, încetinirea metabolismului hepatic din cauza defectului de genă, care codifică citocromul P-450, ce poate fi ca o variantă de predispunere ereditară față de dereglările ritmului ventricular**.** Un exemplu de interacțiune farmacologică certă sunt chinidină și sotalolul, care concurează pentru canalele de calciu. Interacțiunea dintre cizaprid și ketokonazol este un exemplu pur de interacțiune farmacocinetică. Ketokonazolul inhibează citocromul P-4503A4, care metabolizează cizapridul. Ca rezultat, acesta inhibează eliberarea cizapridului și poate cauza alungirea intervalului QT cu dezvoltarea tahicardiei ventriculare de tip torsada de vârf. Un exemplu de interacțiune mixtă – este eritromicină și cizapridul. Ambele preparate nu doar blochează canalele de calciu, iar eritromicină mai și inhibează citocromul P-4503A4. Din factorii, ce predispun la dezvoltarea tahicardiei ventriculare de tip torsada de vârf, hipocaliemia și hipomagnesemia sunt destul de semnificative și ușor se supun corecției. Este necesar de monitorizat nivelul de potasiu și magneziu seric la pacienții, care urmează preparate ce pot influența asupra nivelului de potasiu și magneziu, în special, cele diuretice. Spre exemplu, este descris un caz de apariție a unei tahicardii ventriculare pe fondalul alungii intervalului QT până la 0,8 sec (800 msec) la o pacientă, care nu s-a confruntat în trecut cu hiperaldosteronism primar, tratată cu indapamidă.

Intervalul QT se consideră alungit, corectat după formula lui Bazett, cu lungimea de mai mult de 450 msec la bărbați și mai mult de 470 msec la femei, ca normă fiind mai puțin de 430 la bărbați și 450 msec la femei, iar ca limita – fiind 430 până la 450 și de la 450 până la 470 respectiv [6, 19]. După alte rezultate durata intervalului QT>420 msec poate fi un predictor de moarte subită cardiacă [16]. Durata intervalului QT mai mult de 500 msec se asociază cu un risc înalt al tahicardiei ventriculare de tip torsada de vârf, deaceea se recomandă urgent de a întrerupe primirea medicamentelor, care conduc la alungirea intervalului QT mai mult de 60 msec față de parametrii de bază.

Încheiere. Prin urmare, prescriind nu doar preparate antiaritmice, dar și un rând de alte medicamente este necesar de ținut cont despre riscul crescut de deces a pacienților, luând în considerare creșterea probabilității dezvoltării tahicardiei ventriculare de tip ,,piruet’’ și de monitorizat durata intervelului QT. Spre exemplu, preparatele medicamentoase,

care pot provoca creșterea duratei a intervalului QT, se indică la 2,9% de pacienți critici, în același timp indicarea simultană a câtorva asemenea preparate s-a relevat la 18,6% de pacienți [9, 16]. După datele unui studiu cu caracter observațional- prospectiv lui Pickham D. [24], la pacienții cu debutul acut, fiind la tratament în secțiile de terapie intensivă, alungirea intervalului QT s-a depistat în 24% cazuri, în 6% cazuri s-a dezvoltat tahicardie ventriculară de tip ,,piruet''. Ca predictori de creștere a duratei QT au fost stabiliți: genul femenin, administrarea preparatelor medicamentoase ce alungesc intervalul QT, hipopotasiemia, hipocalciemia, hiperglicemia, nivel înalt al creatininei, hipotireoidie și ictus suportat în anamneză. La indicarea preparatelor, care prelungesc durata intervalului QT, pacienții sunt obligați să informeze medicul despre orice simptome, care pot apărea, fiind manifestări al TdP: sincope, accese repetate de palpitații cardiace și stări presincopale, stări presincopale fără palpitații, deasemenea condiții intercurente sau metode de tratament, ce pot duce la hipopotasiemie (de exemplu, gastroenterite sau adăugarea preparatelor diuretice). Este strict necesar control regulat electrocardiografic pentru depistarea alungirii asimptomatice a intervalului QT>500 msec. Pentru estimarea duratei intervalului QT este obligatoriu de respectat următoarele reguli:

1. Măsurările sunt necesare de efectuat: manual la ECG cu 12 derivații; se va calcula segmentul de la începutul complexului QRS până la sfârșitul intervalului QT; este necesar de calculat valorile medii în 3-5 complexuri într-o singură derivație.

2. Unda U necesită de a fi inclusă în măsurare, dacă ea se contopește cu unda T;

3. Durata intervalului QT se va estima la picul concentrației în plasma sanguină a substanței potențial capabile de a provoca alungirea QT;

4. Durata intervalului QT necesită să fie corectată conform FCC.

5. În cazul alungirii intervalului QT este rațional de a reexamena strategia tratamentului, ajustând o farmacoterapie alternativă, de a controla interacțiunea medicamentoasă, ce poate agrava pronosticul și dereglările electrolitice.

Publicație realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.31, Progam de Stat 2020-2023.

Bibliografie

1. Al Khatib S.M., la Pointe N.M.K., Kramer J.M. *What clinicians should know about QT interval.* JAMA, 2003; 289(4): 2120-7.

2. Hannibal G.B., Hasarien A.A., Pickham D. *ECG Challenges: Measurement and Rate correction of the QT interval*. AACN Advanced Clinical Care, 2013; 24(1):90-6.

3. Algra A., Tijsen J.G., Roelandt J.R. *QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent factor for sudden death due to cardiac arest.* Circulation, 1991; 83:1 888-94.

4. Straus S.M., Kord J.A.,De Bruin M.L. *Prolonged QTc interval and risc of sudden death in a population of older adults*. J. Am. Coll. Cardiol., 2006; 47: 362-7.

5. Chugh S.S., Reinier K., Singh T. *Determinats of Prolonged QT Interval and Their Contribution to Sudden Death Risc in Coronary Artery Disease. The Oregon Sudden Unexpected Death Study*. Circulation, 2009; 1 19:663-70.

6. Van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B.H.Ch. *Drug- and non-drug-associated QT interval prolongaton.* British Journal of Clinical Pharmacology, 2010; 70(1): 16-23.

7. Liew R. *Electrocardiogram-Based Predictors of Sudden Death in Patients With Coronary Artery Disease*. Clin. Cardiol., 2011 34(8):466-73.

8. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E. *Electrocardiografic QT interval and mortality: a metaanalysis.* Epidemiology, 2011; 22(5):660-70.

9. Zhang Y., Dalal D. *QT- Interval Duration and Mortality Rate. Results from the Third Health and Nutrition Examination Survey*. Arch. Intern. Med., 2011; 171 (19):1727-33.

10. Williams E.S.B., Thomas K.L.B., Broderick S.B. *Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with caronary artery disease: Results from Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD).* Am. Heart. J., 2012; 164(3):434-41.

11. Sauer A.J., Newton-Chen C. *Clinical and genetic determinants of Torsade de Pointes risc*. Circulation, 2012; 125:1684-94.

12. Yan G.X., Lankipalli R.S. *Ventricalar repolarization components on the ECG . Cellular basis and clinical significance.* J. Am. Coll. Carg., 2001; 42:401-9.

13. Zareba W., Moss A.J., La Cessie S. *Dispersion of ventricular repolarization and arithmic cardiac death in coronary artery disease*. Am. J. Card., 1994; 74:550-3.

14. Sagie A., Larson M.G., Golberg R.J. *An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study).* Am. J. Cardiol., 1992; 70:797-801.

15. Fredericia L.S. *The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease.* Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2003; 8:343-51.

16. Meier P., Gloekler S., de Marchi S.F. *An indication for sudden death during brief coronary occlusion: ECG QT time and the role of collaterals.* Eur. Heart J., 2010; 31: 1, 197-204.

17. Nachimuthu S., Assar M., D., Schussler J., M. *Drug-induced Qt Interval Prolongation Mechanisms and Clinical Management.* Ter. Adv. Drug Safe., 2015; 5(3): 241-53.

18. Behr E. R., Roden D. *Drug-induced arrythmia: pharmacogenomic prescribing?* Eur. Heart. J., 2013; 34: 89-95.

19. Goldenberg I., Moss A., J. *Long QT Syndrom.* Am. J. Cardiol., 2008; 51: 2291-300.

20. Yap Y. G., Camm A. J. *Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes.* Heart, 2003; 89: 1363-72.

21. Mizusawa Y., Wilde A.A.M. *QT prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risc.* Mayo Clin. Proc., 2013; 88(4): 309-11.

22. Schwartz P., Priori S.G., Spazzolini C et al. *Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias.* Circulation, 2001; 103:89-95.

23. Strauss S.M., Kors J.A., De Brunn et al. *Prolonged QTc interval and risc jf sudden death in a population of older adults.* Am. J. Coll. Cardiol., 2006, 47:362-7.

24. Pickham D., Heltenbein E., Shinn J.A. et al. *High prevalence of corrected QT interval prolongation in actively ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study.* Critical Care Medicine, 2012; 2(40):394-9.

CZU: 616.233+616.24–002(478)
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.30

HEMODINAMICA PULMONARĂ ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (TREI DECENII DE STUDII ÎN REPUBLICA MOLDOVA)

Valentin CALANCEA, dr. în șt. med., conf. univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: valentin.calancea@usmf.md

Rezumat

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității la nivel mondial. BPOC este frecvent asociată cu comorbidități, complicația cea mai frecvent întâlnită fiind hipertensiunea pulmonară și insuficiența cardiacă dreaptă ulterioară. Prevalența hipertensiunii pulmonare și procesele fiziopatologice de instalare a ei la pacienții cu BPOC rămân studiate insuficient, deși se cunoaște că ponderea ei crește odată cu severitatea BPOC, iar rata sa a fost raportată variind de la 20% la 90%. În articol, autorul sintetizează descoperirile notorii internaționale și contribuțiile autohtone în acest domeniu, elucidând oportunitățile, provocările și perspectivele de studiere a problemei. Multiplele investigații efectuate în ultimele trei decenii de cercetătorii autohtoni au permis aprofundarea cunoștințelor fiziopatologiei, clinicii, diagnosticului, tratamentului și profilaxiei dereglărilor hemodinamicii pulmonare și funcției cardiace la pacienții cu BPOC. Este necesară continuarea investigațiilor în acest domeniu.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, hemodinamică pulmonară, hipertensiune pulmonară, Republica Moldova.

Summary. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease (Three decades of study in the Republic of Moldova)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. COPD is frequently associated with comorbidities, the most common complication being pulmonary hypertension and subsequent right heart failure. The prevalence of pulmonary hypertension and the pathophysiological processes of its installation in patients with COPD remain insufficiently studied, although it is known that its share increases with the severity of COPD, and its rate has been reported ranging from 20% to 90%. in the article, the author summarizes the notorious international discoveries and local contributions in this field, elucidating the opportunities, challenges and perspectives of studying the problem. Multiple investigations conducted in the last three decades by local researchers have deepened the knowledge of the pathophysiology, clinic, diagnosis, treatment and prophylaxis of pulmonary hemodynamic and cardiac function disorders in patients with COPD. Further investigations in this area are needed.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hemodynamics, pulmonary hypertension, Republic of Moldova.

Резюме. Легочная гемодинамика при хронической обструктивной болезни легких (три десятилетия исследований в Республике Молдова)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. ХОБЛ часто сопровождается сопутствующими заболеваниями, а наиболее частым ос-

ложнением является легочная гипертензия и последующая правожелудочковая недостаточность. Распространенность легочной гипертензии и патофизиологические процессы ее возникновения у пациентов с ХОБЛ остаются недостаточно изученными, хотя известно, что ее доля увеличивается одновременно с тяжестью ХОБЛ, и ее частота, по сообщениям, колеблется от 20% до 90%. В статье автор обобщает известные международные открытия и вклад отечественных ученных в этой области, освещая возможности, проблемы и перспективы изучения вопроса. Множественные научные изыскания, проведенные за последние три десятилетия местными исследователями, углубили знания о патофизиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике нарушений легочной гемодинамики и сердечной функции у пациентов с ХОБЛ. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гемодинамика, легочная гипертензия, Республика Молдова.

Introducere. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității la nivel mondial. Prevalența BPOC în populația generală constituie aproximativ 1%, iar în populația în vârstă de peste 40 ani depășește valoarea de 10%. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 3 milioane de oameni din lume mor anual ca urmare a BPOC. Dintre toate maladiile comparabile între ele în ce privește morbiditatea, mortalitatea și costul pentru societate, nu există nici una mai subapreciată și neglijată de către sistemul de ocrotire a sănătății decât BPOC [8,11,15,18,29].

BPOC este frecvent asociată cu comorbidități. Complicația cea mai frecvent întâlnită în BPOC este hipertensiunea pulmonară (HP) și insuficiența cardiacă dreaptă ulterioară [12].

Definiția și clasificarea HP au fost actualizate în februarie 2018 în timpul celui de-al 6-lea Simpozion Mondial privind PH (the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension) și este definită printr-o presiune arterială pulmonară medie egală sau mai mare de 25 mmHg în repaus, metoda de referință de măsurare a căreia este cateterismul cardiac drept [2, 8,16, 17, 39]

Prevalența HP și procesele fiziopatologice de instalare a ei la pacienții cu BPOC rămân studiate insuficient, deși se cunoaște că prevalența crește odată cu severitatea BPOC, iar rata sa a fost raportată variind de la 20% la 90% în stadiul IV de evoluție a maladiei [3, 6, 25, 37, 38].

Descoperiri notorii internaționale. Fenomenul dereglării hemodinamicii pulmonare și a funcției cordului era cunoscut încă de pe timpul lui René Laënnec. Deja pe atunci se știa că emfizemul pulmonar duce la deteriorarea funcției inimii drepte [33, 41.

În anul 1935 medicul cardiolog american Paul Dudley White a propus noțiunea de cord pulmonar, „cor pulmonale", care a fost acceptată de Organizația Mondială a Sănătății și introdus în nomenclatorul bolilor în anul 1961 [14, 41].

Deși utilizarea acestui termen a scăzut cu timpul, importanța lui nu s-a diminuat, iar dezvoltarea tehnicilor performante contemporane invazive și non-invazive a permis explorarea corectă și complexă a circulației sangvine pulmonare, a structurii și funcției inimii.

Studiile în acest domeniu au început pe larg după apariția lucrărilor lui Andre Cournand și Werner Forssmann, care au explorat pentru prima dată structura și funcția ventriculului drept atât la subiecții sănătoși, cât și la cei bolnavi, oferind o înțelegere mai profundă a proprietăților funcționale a inimii drepte. În a. 1956, laureați ai Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină au devenit Andre Cournand, Werner Forssmann și Dickinson Richards, fiind menționați pentru dezvoltarea metodei de cateterism cardiac la om și descrierea schimbărilor patologice în sistemul circulator [31].

Cateterismul cardiac drept este metoda cea mai precisă pentru diagnosticul dereglărilor hemodinamicii pulmonare (măsurarea precisă a presiunilor vasculare pulmonare și determinarea rezistenței vasculare pulmonare), precum și estimarea funcției cordului. Cateterismul cardiac este uneori indicat la pacienții cu cord pulmonar pentru a exclude bolile cardiace congenitale și ale cordului stâng, permițând realizarea angiografiei pulmonare pentru a confirma natura obstrucției vasculare pulmonare.

Utilizarea pe larg a cateterismului cardiac în diagnosticarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare și a funcției cardiace la bolnavii cu boli pulmonare cronice este împiedicată de faptul că el prezintă o metodă invazivă și costisitoare.

Spre fericire, cu timpul a fost introdusă în practica medicală și s-a perfectat o altă metodă, relativ precisă, non-invazivă și mult mai puțin costisitoare, precum este ecocardiografia și estimarea presiunii arteriale pulmonare prin metoda Doppler.

Folosind diverse metode de cercetare, prin multiple studii s-a demonstrat că HP și insuficiența cardiacă dreaptă ulterioară la pacienții cu BPOC apar ca urmare a remodelării arterei pulmonare. Această remodelare are loc datorită vasoconstricției hipoxice, disfuncției endoteliale, anomalilor de coagulare, distrugerii patului capilar pulmonar, infiltrării inflamatorii a peretelui vascular [20, 22].

Ținând cont de faptul că progresarea BPOC și a dereglărilor hemodinamicii pulmonare duc în ultima instanță la instalarea și apoi la decompensarea cordu-

lui pulmonar, pe parcursul anilor s-au făcut multiple încercări de a trata insuficiența cardiacă dreaptă cu glicozide cardiace, dar fără succes [1].

În a. 1971 Majid P.A. și col. [27] comunică despre tratamentul cu succes al insuficienței cardiace refractare în cardiopatia ischemică prin admistrarea fentolaminei. După apariția acestei publicații, a apărut un interes sporit față de utilizarea vasodilatatoarelor în tratamentul insuficienței cardiace, inclusiv a dereglărilor hemodinamicii pulmonare și a disfuncției cordului drept la pacienții cu boli cronice pulmonare.

Folosirea medicamentelor cu capacități vasodilatatoare au suscitat mari speranțe la o terapie eficientă a cordului pulmonar cronic. Aceste studii continuă până în prezent prin investigarea efectelor diverselor remedii cu acțiune vasodilatatoare în tratamentul dereglărilor hemodinamicii pulmonare[27, 29].

Contribuții autohtone. Primul și unicul cercetător autohton, care a studiat hemodinamica pulmonară în BPOC prin metoda cateterismului cardiac este profesorul Sergiu Matcovschi. Pe atunci încă nu era folosit termenul de „BPOC", se recurgea la denumirea de "bronșită cronică obstructivă și emfizem pulmonar".

Fiind în acel timp doctorand, iar ulterior – asistent universitar, studiile au fost efectuate între anii 1977-1985 la Institutul Unional de Cercetări în Pneumologie din Leningrad (actualul Sankt-Petersburg), sub conducerea prof. A.N. Kokosov și prof. Iu.F. Neklasov, și parțial – la Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc" din Chișinău, care avea baza clinică pneumologică în incinta Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga". Investigațiile hemodinamicii au fost efectuate în laboratorul de angiografie dotat cu aparataj Siemens (În colaborare cu profesorul Valeriu Istrate și doctorul Serghei Putilin).

Rezultatele cercetărilor efectuate de S. Matcovschi cu coautorii au fost publicate în numerose culegeri și reviste prestigioase din Rusia, Germania și Moldova, iar în anul 1988 – în monografia „Cordul pulmonar cronic (patofiziologie, tratament, profilaxie" (în coautorat cu prof. I. Butorov) [41].

Investigațiile efectuate de către S. Matcovschi și coautorii au demonstrat că la pacienții cu BPOC, dereglările hemodinamicii pulmonare progresează pe măsură agravării obstrucției bronșice. Ele se caracterizează prin creșterea rezistenței vasculare pulmonare, a presiunii în artera pulmonară și în ventriculul drept, mărind-ui travaliul [25].

S-au constatat următoarele:

- în BPOC, răspunsul hemodinamicii pulmonare la activitatea fizică depinde de gravitatea sindromului obstructiv și devine inadecvat începând cu un grad semnificativ de obstrucție bronșică;
- în exacerbarea procesului inflamator în bronhii se observă o creștere a rezistenței vasculare pulmonare, a presiunii în artera pulmonară și în ventriculul drept.

A fost stabilit că HP în BPOC se dezvoltă în trei etape și există trei forme. Inițial, apare doar în timpul efortului fizic (hipertensiune pulmonară latentă). Odată cu evoluția sindromului obstructiv, hipertensiunea pulmonară este observată periodic în repaus, la exacerbarea procesului inflamator în bronhii (hipertensiune pulmonară tranzitorie). Pentru pacienții cu sindrom obstructiv sever, este caracteristică HP stabilă.

Rezultatele studiului au evidențiat unele caracteristici clinice și funcționale ale BPOC utile pentru diagnosticul HP. Hipertensiunea pulmonară este foarte probabilă dacă este detectat cel puțin unul dintre următoarele indice:

- durata dispneei > 6 ani,
- volumul expirator maxim în 1 secundă < 25% din valoarea prezisă
- volumul rezidual > 260% din valoarea prezisă
- rezistența fluxului de aer în bronhii > 9 $kPa^{-1}.s$
- saturația sângelui capilar cu oxigen ≤ 85%
- presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial ≤55 mmHg
- presiunea parțială a bioxidului de carbon în sângele arterial ≥45 mmHg
- pH <7,35 [41]

Ținând cont de ineficiența glicozidelor cardiace în tratamentul decompensării cordului pulmonar și inspirat de publicația lui Majid P.A. și col. [27], S. Matcovschi și col. studiază acțiunea vasodilatatoare a nitraților și demonstrează că la pacienții cu BPOC ei au efect hipotensiv pronunțat asupra presiunii în artera pulmonară, reduc rezistența vasculară pulmonară și cresc debitul cardiac [39].

Din anul 1985 S. Matcovschi activează în calitate de asistent universitar la catedra de terapie Nr. 4 a USMF „Nicolae Testemițanu" și continuă investigațiile hemodinamicii pulmonare în BPOC în strânsă colaborare cu Ivan Butorov, pe atunci conferențiar universitar la aceeași catedră, și cu tânărul doctorand, actualul profesor universitar Nicolae Bodrug.

Cercetările lui S. Matcovschi, efectuate în coautorat cu I. Butorov, cercetătorul din Sankt-Petersburg V. Perley și prof. din Moscova E. Jarov, au demonstrat că insuficiența cardiacă congestivă din BPOC se explică prin rezistența vasculară pulmonară mărită și nu prin scăderea forței de contracție a miocardului [41, 43, 44]. Aceste rezultate obținute pot explica ineficiența glicozidelor cardiace și eficacitatea vasodilatatoarelor.

În a. 1990 I. Butorov susține teza de doctor habilitat în științe medicale și în 1992 este numit prin concurs șef al catedrei nou fondate de Boli Interne nr. 6, actuala Disciplină de Geriatrie și Medicina muncii, pe care a condus-o până la plecarea în lumea celor

drepţi în anul 2015. La catedră se desfăşoară studii complexe ce ţin de studierea hemodinamicii pulmonare, centrale şi sistemice la pacienţii cu BPOC.

În a. 1994 susţin tezele de doctor habilitat în ştiinţe medicale S. Matcovschi („Dereglări hemodinamice şi metode de corijare a lor la diversele etape de formare a cordului pulmonar") şi N. Bodrug („Metode diferenţiate de tratament medicamentos şi profilaxie a insuficienţei cardiace congestive la bolnavii cu bronşită cronică obstructivă").

În lucrarea sa S. Matcovschi elucidează mecanismele fiziopatologice de instalare şi evoluţie a dereglărilor hemodinamicii în BPOC şi eficacitatea tratamentului cu ganglioblocanţi (Pentamina, substanţa activă – azamethonium bromide), cu molsidomină, cu blocantul al canalelor de calciu nifangin.

Rezultatele studiului lui N. Bodrug sunt în unison cu cele obţinute de S. Matcovschi. Pe lângă aceasta, ele demonstrează că prezenţa bolilor coronariene concomitente şi a hipertensiunii arteriale sistemice în BPOC agravează semnificativ hemodinamica şi metabolismul gazos. Autorul demonstrează eficacitatea isosorbidului, captoprilului, diltiazemului, molsidominei şi molsidominei retard în tratamentul dereglărilor hemodinamicii în BPOC. Autorul recomandă efectuarea scintigrafiei miocardului cu clorură de taliu-201 pentru diagnosticarea dereglărilor metabolice a inimii la diverse etape de formare a cordului pulmonar cronic.

În cadrul aceleiaşi catedre de Boli Interne nr. 6 şi-a început activitatea şi tânărul cercetător Valentin Calancea, care a observat că la pacienţii cu BPOC frecvent pot fi constatate diverse dereglări de ritm cardiac. Preocupându-se de această problemă, şi-a pus scopul de a elucida aspectele clinice şi fiziopatologice a dereglărilor de ritm cardiac şi de a elabora metode de tratament diferenţiat al acestor dereglări la pacienţii cu BPOC, complicată cu cord pulmonar.

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat că, conform datelor monitorizării electrocardiografice (ECG) timp de 24 ore la bolnavii cu BPOC, complicată cu cord pulmonar cronic, diverse tulburări de ritm cardiac se întâlnesc de 7,1 ori mai frecvent decât la efectuarea examenului ECG standard, iar în 98,3% din cazuri s-au diagnosticat dereglări de ritm cardiac de diverse tipuri şi gravitate. Din punct de vedere al prognosticului, tulburările de ritm ventriculare periculoase pentru viaţă apar mai frecvent la pacienţii cu stadiul III şi IV al BPCO, decât la cei cu stadiul I şi II al maladiei.

Frecvenţa cu care apar diverse tulburări de ritm cardiac se află în dependenţă directă de gradul insuficienţei respiratorii, modificarea indicilor hemodinamici, componenţa gazelor sanguine şi gradul de pronunţare a hipertrofiei miocardului ventriculului drept [5].

Autorul a demonstrat eficacitatea diltiazemului şi captoprilului în tratamentul bolnavilor cu BPOC, complicată cu dereglări de ritm cardiac.

În anul 1997 V. Calancea susţine teza de doctor în ştiinţe medicale cu tema: „Tulburările ritmului cardiac şi optimizarea metodelor corecţiei lor la bolnavii de bronşită cronică obstructivă, complicată cu cord pulmonar cronic".

După susţinerea tezei şi până în prezent continuă să studieze diversele aspecte ale dereglărilor hemodinamicii, ritmului cardiac şi metodele de corecţie medicamentoasă. A cercetat şi a demonstrat acţiunea fenspiridei, antagoniştilor de calciu, inhibitorilor enzimei de conversie al angiotensinei, inhibitorilor 5-fosfodiesterazei şi b-AB (valsartanului, nebivololului, sildenafilului, vasaprostanului, bronhodilatatoarelor) [10, 11, 33]

La începutul mileniului, dna Eudochia Ţerna (în prezent conferenţiar universitar) iniţiază un studiu care are ca scop elucidarea efectelor bronhodilatatoarelor (metilxantinelor, beta2- adrenomimeticelor şi anticolinergicelor) asupra diferitor verigi în lanţului evolutiv al BPOC. Rezultatele obţinute au demonstrat că aceste medicamente ameliorează nu doar ventilaţia, dar şi hemodinamica pulmonară, micşorând rezistenţa vasculară pulmonară şi mărind debitul cardiac. Atât salbutamolul, cât şi teofilina retard ameliorează metabolismul gazos nu numai prin acţiunea benefică asupra ventilaţiei pulmonare, dar şi prin optimizarea hemodinamicii şi a transportului de oxigen de către sângele arterial spre organe şi ţesuturi.

Studiul dnei Eudochiei Ţerna s-a finisat cu susţinerea în anul 2008 a tezei de doctor în ştiinţe medicale cu tema: „Tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive cu bronhodilatatoare".

În anul 2007, la Institutul de Cardiologie din Republica Moldova, dna Oxana Nalivaico finisează studiu şi susţine teza de doctor în ştiinţe medicale cu tema: „Particularităţile funcţionale ale reactivităţii vasculare pulmonare şi sistemice la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară". Rezultatele prezentate de ea confirmă rolul endoteliului vascular în menţinerea tonusului vascular la pacienţii cu BPOC şi HP. Avansarea HP determină disfuncţia cardiacă caracteristică cordului pulmonar cronic cu creşterea dimensiunilor diastolice a atriului drept, a ventriculului drept şi în unele cazuri – a ventriculului stâng.

Un alt studiu amplu a fost realizat de către conferenţiarul Constantin Martîniuc la Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", având un design complex: un lot de pacienţi a fost cu BPOC, altul – pacienţi cu cardiopatie ischemică şi ultimul- cu patologia cardiopulmonară mixtă. Studiul s-a finisat cu publicarea rezultatelor în monografia „Noi opţiuni în diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii pulmonare din bronhopneumopatia obstructivă cronică şi patologia cardiovasculară mixtă" [28] şi susţinerea în 2017 a tezei de doctor habilitat în ştiinţe medicale cu tema: „Diagnosticul precoce şi tratamentul hipertensiunii pulmonare

la pacienții cu bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia cardiopulmonară mixtă''.

Conferențiarul Constantin Martîniuc a studiat răspândirea, particularitățile formării și manifestările clinice și funcționale ale HP la pacienții cu BPOC, precum și relația HP cu severitatea hipoxemiei, disfuncției endoteliale, disfuncțiile ventilației pulmonare, capacității de difuzie pulmonară a gazelor și stadiile BPOC. A studiat acțiunea valsartanului, nebivololului, inhibitorilor enzimei de conversie, vasaprostanului și sildenafilului asupra funcției endoteliale, capacității de difuzie pulmonară pentru CO, toleranței la efort fizic și a tensiunii arteriale și a evaluat posibilitatea utilizării lor în prevenirea și tratamentul HP la pacienții cu BPOC și HP avansată. A elaborat algoritmul tratamentului HP în afecțiunile cardiopulmonare mixte.

Oportunități, provocări, perspective

- Metoda standard de referință pentru a diagnostica HP este cateterismul cardiac drept.
- Mai multe tehnici imagistice non-invazive au fost utilizate în detectarea HP. Printre ele, tomografia computerizată este frecvent utilizată pentru fenotiparea BPOC și detectarea complicațiilor. Cu toate acestea, analiza tomografiei computerizate se bazează în prezent pe constatări vizuale care pot conduce la eșecul reproductibilității. Prin urmare, este nevoie de cuantificare pentru a evalua criteriile obiective de evaluare graduală [13].
- Ecocardiografia oferă o metodă rapidă, non-invazivă, portabilă și precisă pentru a evalua modificările hemodinamicii pulmonare și cardiace [19, 28, 29, 31, 33].
- Multiple studii experimentale și clinice efectuate pe parcursul anilor demonstrează că vasodilatatoarele pot fi efective și bine tolerate în corijarea dereglărilor hemodinamicii pulmonare în BPOC [5, 26, 28, 38].
- Cu toate acestea, în prezent nu există un consens în ce privește folosirea lor în tratamentul BPOC [18].
- Sunt necesare noi studii în acest domeniu.

În prezent, există cinci întrebări practice fără răspuns despre HP în BPOC:

1) Care este prevalența HP în întreaga populație de BPOC?
2) Ce nivel al HP are un impact clar asupra stării clinice?
3) Care este definiția HP disproporționat, ținând cont de datele hemodinamicii pulmonare și ale funcției pulmonare?
4) Care este strategia de diagnostic cu o valoare predictivă negativă ridicată și o valoare predictivă pozitivă acceptabilă, pentru a evita cateterismele cardiace inutile?
5) În populația de BPOC cu HP, cine ar putea beneficia de terapia specifică pentru HAP?

Concluzii

Multiplele studii efectuate în ultimele trei decenii de cercetătorii autohtoni au permis aprofundarea cunoștințelor fiziopatologiei, clinicii, diagnosticului, tratamentului și profilaxiei dereglărilor hemodinamicii pulmonare și funcției cardiace la pacienții cu BPOC.

Este necesară continuarea investigațiilor în acest domeniu.

Bibliografie

1. Alajaji W, Baydoun A, Al-Kindi SG, Henry L, Hanna MA, Oliveira GH. *Digoxin therapy for cor pulmonale: A systematic review*. Int J Cardiol 2016; 223: 320-324.

2. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. *Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J. 2003;21(5):892–905.

3. Blanco I, Piccari L, Barbera JA. *Pulmonary vasculature in COPD: the silent component.* Respirology. 2016;21(6):984–994. doi:10.1111/resp.12772

4. Blanco I., Tura-Ceide O., Peinado V.I., Barberà J.A. *Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15: 1315–1324.

5. Butorov, S.; Butorov, I.; Calancea, V.; Condratiuc, N.; Teacă E. *Caracteristica tulburărilor ritmului cardiac la pacienții cu evoluție stabilă bronhopneumopatiei cronice obstructive.* Curierul medical. 2012, nr. 3 (327), 82-84. ISSN 1875-0666.

6. Butorov, S.; Butorov, I.; Gonciar, V.; Antotnova, N.; Calancea, V. *Modern possibilities of the treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Archives of the Balkan Medical Union. 2013, vol.48, nr., supl. 3, 277-279.

7. Calancea, V.; Matcovschi, S.; Nichita, S.; Martiniuc, C. *Opportunities of Fenspiride antiinflammatory therapy in patients with chronic obstructive pulmonarydisease*. Mold Med J. 2021;64(1):22-24. doi: 10.5281/zenodo.4527054.

8. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. *The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new*. F1000 Res. 2019;8: F1000 Faculty Rev-888. Published 2019 Jun 19. doi: 10.12688/f1000 research.18811.1

9. Chamorro V., Morales-Cano D., Milara J., Barreira B., Moreno L., Callejo M., et al. *Riociguat versus sildenafil on hypoxic pulmonary vasoconstriction and ventilation/perfusion matching*. PLoS ONE

2018; 13(1): e0191239. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191239

10. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. *Pulmonary hypertension in COPD*. Eur Respir J. 2008;32(5):1371–1385. doi:10.1183/09031936.00015608

11. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B., et al. *Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2006; 27: 188-207.

12. Coste F., Benlala I., Dournes G., Girodet P.-O., Laurent F., Berger P. *Assessing pulmonary hypertension in COPD. Is there a role for computed tomography?* International Journal of COPD 2019:14 2065–2079.

13. Coste F., Benlala I., Dournes G., Girodet P.-O., Laurent F., Berger P. *Assessing pulmonary hypertension in COPD. Is there a role for computed tomography?* International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019: 14; 2065–2079.

14. Dankmeijer J, Herles F, Ibrahim M, Reid DD, Richards DW, Stuart-Harris CH, et al.; World Health Organization. *Chronic cor pulmonale: report of an expert committee. WHO Technical Report Series* No. 213. Circulation 1963; 27: 594–615.

15. Diaz-Guzman E., Mannino D.M. *Epidemiology and Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Clin Chest Med 2014; 35(1): 7-16.

16. Galie N, Humbert M,Vachiery JL, et al. 2015 *ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).* Eur Heart J. 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

17. Galie N, Humbert M,Vachiery JL, et al. *ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Rev Esp Cardiol. 2016; 69(2):177. doi:10.1016/j.recesp.2016.01.002

18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2020. – 125 p. (www.goldcopd.org).

19. Gupta N. K., Agrawal R.K., Srivastav A. B., Ved M.L. *Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its corelation with the severity of disease.* Lung India 2011; 28(2): 105–109.

20. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni Ioanna , Tzanakis N. *Managing comorbidities in COPD.* International Journal of COPD 2015;10: 95–109.

21. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. *A global view of pulmonary hypertension.* Lancet Respir Med. 2016;4(4):306–322. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3

22. Hypertension arterielle pulmonaire. La prise en charge multidisciplinaire. Sous la coordination de Gerard Simonneau. Edite par Communication Globale Sante, 2003, – 192 p./ISBN 2-911124-41-3

23. Kalkan F., Ucar E.Y., Kalkan K., Araz O. *Comparison of Functional Capacity and Symptoms of COPD Patients with and without Pulmonary Hypertension*. Eurasian J Med. 2020; 52(2): 166–170.

24. Kaur S., Khurana A., Dhoat P.S., Mohan G. *Cardiac evaluation of chronic obstructive pulmonary disease patients by ECHO and its correlation with different grades of severity of chronic obstructive pulmonary disease.* International Journal of Advances in Medicine 2017; 4(1). DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20170016

25. Kokosow A.N., Neklassow J.F., Matkowsky S.K., Alexsandrow A.L. *Besonderheiten der Entstehungund des Uerlauf der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis*. Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungorgane, 1989, Bd.173, N 2, s. 138-144.

26. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Titova O.N., Preobrazhenskaya T.N. *Dilatation Reserve of Pulmonary Arteries at Stages of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model.* Turk Thorac J. 2020; 21(2): 105–109.

27. Majid P.A., Sharma B., Taylor S.H. *Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart-failure.* Lancet 1971; 298 (Issue 7727): 719-724.

28. Martîniuc C. *Noi opțiuni în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare din bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia cardiovasculară mixtă.* Chișinău, 2016. – 132 p.

29. Martîniuc, C.; Pisarenco, S.; Matcovschi, S.; Calancea, V. *Eficacitatea valsartanului în controlul hipertensiunii pulmonare şi funcţiei endoteliale la pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.* Buletinul academiei de ştiinţe a moldovei ştiinţe medicale. 2020, nr. 1(65), 336-340. ISSN:1857-0011.

30. Matcovschi S., Nikolenko I., Dumitraş T., Ţernă E. *Problema corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică (Revista literaturii)*. Arta Medica, 2009, nr. 5 (38), p. 31-37.

31. Mohammed Y.M., ElShahid G.S., Osman N.M., Abd ElHameed N.Q. *Cardiac evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease using echocardiography.* Egypt J Bronchol 2019; 13: 12-16.

32. Nakayama S., Chubachi S., Sakurai K., Irie H., Tsutsumi A., et al. *Characteristics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Hypertension Assessed by Echocardiography in a Three-Year Observational Cohort Study.* International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020:15 487–499.

33. Nicholls M. André F. *Cournand for cardiac catheterization: Mark Nicholls focusses on the role of Professor André F. Cournand in the development of cardiac catheterization and the award of the 1956 Nobel Prize.* European Heart Journal 2020; 41 (Issue 3): 337–338.

34. Petty Th.L. *The history of COPD.* International Journal of COPD 2006:1(1) 3–14.

35. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. *Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema.* Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(3):314–322. doi:10.1164/rccm.2107027

36. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. *Pulmonary hypertension în chronic lung diseases.* J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109–D116.

37. Skjørten I., Hilde J.M., Melsom M.N., Hisdal J., Hansteen V., Steine K., Humerfelt S. *Exercise capacity în COPD patients with exercise-induced pulmonary hypertension.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 3599–3610.

38. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. *Pulmonary hemodynamics în advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation.* Chest. 2005;127(5):1531–1536. doi:10.1378/chest.127.5.1531

39. Wang L., , Jin Y.-Z., Zhao Q.-H., Jiang R., Wu W.-H., Gong S.-G., He J., Liu J.-M., Jing Z.-C. *Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension.* International Journal of COPD 2017:12 3353–3360.

40. Александров А.Л., Матковский С.К., Чернякова Т.Г. *Влияние нитроглицерина на некоторые показатели гемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочной гипертензией.* Терапевтический архив, 1985, № 5, с. 45-47.

41. Буторов И.В., Матковский С.К. *О декомпенсации хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом.* Проблемы туберкулеза, 1987, № 3, с. 38-41.

42. Буторов И.В., Матковский С.К. *Хроническое легочное сердце (патофизиология, лечения, профилактика).* Кишинев: Штиинца, 1988, 284 с.

43. Матковский С.К., Буторов И.В., Жаров Е.И. *Клиника и лечение правожелудочковой недостаточности при хроническом обструктивном бронхите.* Клиническая медицина, 1986, № 12, с. 70-73.

44. Матковский С.К., Перлей В.Е. *Сократительная способность миокарда правого желудочка при декомпенсации хронического легочного сердца.* Советская медицина, 1988, № 6, с. 6-8.

CZU: 616.13/.14-005.6/.7-084:616-006-052
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.31

TROMBOEMBOLISMUL VENOS ȘI TROMBOPROFILAXIA LA PACIENȚII CU CANCER

Liliana CĂLDARE, dr. în șt. med., **Nadejda DIACONU**, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Lilia DAVID, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., **Aurel GROSU**, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Tatiana CUZOR, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, R. Moldova

e-mail: primasecund@yahoo.com

Rezumat

Tromboembolismul venos (TEV) este o complicație frecventă a pacienților cu cancer, care influiențează evoluția clinică a maladiei, crește mortalitatea, reduce calitatea vieții, interferează cu tratamentul specific. Riscul TEV asociat cancerului este determinat de o serie de factori, care au stat la baza elaborarilor scorurilor de risc. Stabilirea indicațiilor pentru tromboprofilaxie (TP) și selectarea pacienților oncologici cu risc înalt de TEV cu un raport beneficiu-risc de TP cît mai înalt rămîne o problemă în cercetare. Acest articol face parte din revista literaturii din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte-cheie: tromboembolism venos, cancer, factori de risc, tromborofilaxie.

Summary. Venous thromboembolism and thromboprophylaxis in cancer patients

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in cancer patient, which influences the clinical course of the disease, increases mortality, reduces quality of life interferes with cancer treatment. The risk for VTE associated with cancer is caused by a number of factors, which have been basis for the development of risk scores. Identification of cancer patients at high risk of VTE, who would have the highest potential for benefit from thromboprophylaxis remains a problem in research. This article is part of the literature review of the state project with the number 20.80009.8007.28.

Key-words: venous thromboembolism, cancer, risc factor, thromboprophylaxis.

Резюме. Венозная тромбоэмболия и тромбопрофилактика у онкологических пациентов

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – частое осложнение у онкологических больных, которое влияет на клиническое течение заболевания, повышает смертность, снижает качество жизни, взаимодействует с лечением основ-

ного заболевания. Риск возникновения ВТЭ у онкологических больных определяется рядом факторов, которые были использованы для разработки шкалы риска. Определение показаний для тромбопрофилактики (ТП) и онкологических больных с высоким риском ВТЭ с максимально высоким соотношением польза-риск остается проблемой для дальнейших исследований. Данная статья является частью литературного обзора государственного проекта № 20.80009.8007.28.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, рак, шкала риска, тромбопрофилактик

Introducere. Tromboembolismul venos, prezentat clinic prin tromboza venoasa profunda (TVP) şi/sau tromboembolismul pulmonar (TEP) constituie unul dintre cele mai frecvente sindroame cardiovasculare acute, fiind precedat doar de infarctul de miocard şi accidentul vascular cerebral [1,2]. Studiile epidemiologice au demonstrat că în populaţia generală rata anuală a TEP variază de la 39 la 115 cazuri la 100 000 de populaţie, iar cea a TVP – de la 53 la 162 cazuri, iar cercetările longitudionale au evidenţiat o tendinţă de creştere a ratei incidenţei anuale a TEP. În Statele Unite TEP poate cauza pînă la 300 000 de decese [3, 4].

În acelaş timp analiza în timp a trendului de deces sugerează că rata de fatalitate a TEP poate fi redusă. Aplicarea metodelor mai eficiente de tratament intervenţional şi medicamentos, precum şi sporirea aderenţei la ghiduri pot influenţa pozitiv prognosticul TEP [4, 5].

În TEV există o totalitate întreagă de factori predispozanţi – externi şi genetici. TEV este considerat a fi consecinţa interacţiunii dintre factorii de risc corelaţi pacientului (de obicei permanenţi) şi factorii de risc externi (de obicei temporari). Spectrul factorilor de risc predispozanţi este următorul:

- Factorii predispozanţi cu valoare predictivă înaltă (OR>10): fracturi (şold, membru, inferior inferior), spitalizare pentru insuficienţă cardiacă sau fibrilaţie-flutter atrial (în ultimile 3 luni), protezare de şold sau genunchi, traumatism major, infarct miocardic (în ultimele 3 luni), leziuni medulare.
- Factori predispozanţi cu valoare predictivă moderată (OR 2-9): chirurgie artroscopică, patologie autoimună, transfuzie de singe, dispositive intravenoase, cateter, venos central, insuficienţă cardiacă sau respiratorie cronică, chimioterapie, agenţi stimulatori ai eritropoezei, fertilizarea în vitro, terapie de substituţie hormonală ,contraceptive orale, perioada post-partum, infecţii, boli inflamatorii ale intestinului, cancer, accident vascular cu paralizie, trombofilie, tromboză venoasă superficială.
- Factorii predispozanţi cu valoare predictive redusă(OR <2): Imobilizare la pat > 3 zile, diabet zaharat, hipertensiune aretrială, vîrsta avansată, imobilizare în proziţie şezîndă, chirurgie laparoscopică, obezitate, sarcină, boală varicoasă.

Cancerul reprezentă o stare de procoagulare cu un risc majorat de TEV, amplificat în dinamică de aplicarea chimioterapiei, mai rar a radioterapiei. Tromboza asociată cancerului este una din principalele cauze de morbiditate şi mortalitate a pacienţilor cu malignităţi [6]. Efectul cancerului asupra cascadei de coagulare, care se manifestă prin tromboză, hemoragie şi coagulare intravasculară diseminată, influienţînd astfel tratamentul, prognosticul şi calitatea vieţii pacientului rămîne o provocare majoră în medicină. Evenimentele tromboembolice pot anticipa sau coincide cu stabilirea diagnosticului de cancer, pot complica intervenţiile chirugicale, perioada de spitalizare, chimioterapia. În prezenţa cancerului TEV se dezoltă de 6 ori mai frecvent decît în lipsa acestuia, el fiind responsabil de pînă la 20% de cazuri de TEV, cel mai mare risc de dezvoltare a cărora fiind atestat în perioada dintre spitalizări şi dezvoltarea metastazelor [7, 8].

După cancerul în sine, TEV este cea de-a doua cauză de deces al bolnavilor oncologici. Diagnosticarea şi conduita evenimentelor trombotice poate duce la întreruperea terapiei de bază a maladiei de bază şi manifestă un risc major de complicaţi hemoragice, iar aproximativ 25% din pacienţii oncologici necesită re-spitalizare atît din cauza hemoragiei cît şi din cauza recurenţelor de TEV [7,9].

Mecanisme fiziopatologice. Celulele canceroase exercită o acţiune protrombotică prin mecanismele sale directe şi indirecte, manifestîndu-se clinic prin tromboză. Starea protrombotică este rezultatul interacţiunii dintre factorii triadei Virchow: hemostază din cauza aflării în stare de repaus la pat şi a compresiei vasculare de către masele tumorale; injurie vasculară, determinată de celulele canceroase, dispozitivele intravasculare şi tratamentul sistemic şi hipercoagulabilitate indusă de corelaţia dintre factorii clinici, celulele tumorale şi raspunsul organismului. Cancerul este asociat formării de trombină şi fibrină în mod direct prin eliberarea procoagulanţilor de celulele tumorale (de ex., factorul tisular, procoagulantul neoplazic, mucinele tumorale) şi indirect prin eliberarea de cytokine şi producerea factorului X-activare a proteazei cisteinei, a glicoproteinelor mucinoase şi a microparticulelor purtătoare de factorul tisular circulant, ceea ce duce la activarea trombocitelor, leucocitelor şi a celulelor endoteliale [10]. Tot mai multe date susţin teoria că aceleaşi mecanisme genetice responsabile de malignizare sunt implicate în sporirea expresivită-

Tabelul 1

Factorii de risc pentru TEV la pacienții oncologici

	Factorii de risc
Corelați pacientului	Vîrsta, etnicitatea, comorbidități (obezitate, infecții, maladii renale sau pulmonare)
Corelați cancerului	Localizarea primară, subtipul histologic, evoluția naturală a cancerului
Corelați tratamentului	Catetere permanente, chimioteparie sistemică, terapie de suport (de ex., agenți de stimulare a eritropoezei, transfuzii de masă eritrocitară sau plachetară)

ții genelor ce controlează hemostaza. Fibrina formată conferă celulelor canceroase un avantaj selectiv, facilitînd fixarea și invazia lor ulterioară. În acelaș timp relația dintre cancer și tromboză este bidirecțională – tumoarea este asociată unui risc înalt de TEV, iar TEV este un marker de agresivitate a procesului și a unui prognostic mai rezervat [7, 11].

Factorii de risc. Riscul TEV asociat cancerului este mai înalt printre pacienții supuși chimioterapiei și intervențiilor chirurgicale. Factorii de risc pentru TEV la pacienții oncologici pot fi divizați corespunzător corelării – cu pacientul, cu cancerul, cu tratamentul și sunt prezentați în Tabelul 1

Cel mai mare risc de TEV este atestat printre pacienții cu tumori cerebrale primare (47%), pancreatice (19,2%), gastrice (15,8%) și cele pulmonare (13,9%) [12]. Dintre pacienții cu malignități hematologice cei mai predispuși evenimentelor TEV sunt cei cu limfome. Accidentele TEV par să fie atestate mai frecvent în primele 3 luni de la stabilirea diagnosticului. Tratamentul chimioterapic majoreaza riscul TEV de aproximativ 2-6 ori . Remediile antiangiogenice, așa ca bevacizumab-ul, un anticorp monoclonal contra factorului vascular de creștere endotelială, majorează incidența evenimentelor trombotice atît venoase cît și arteriale. Potențial thromboembolic manifestă și talidomid-ul și lenalidomid-ul, în special în combinație cu dexametazona. Același efect este caracteristic agenților de stimulare a eritropoezei, transfuziilor de masă eritrocitară și plachetară [12,13].

Continuă cercetările în identificarea markerilor biologici, așa ca P-selectina, D-dimerii și factorul tisular, care ar fi utili în identificarea pacienților cu risc înalt de TEV. Evenimentele TEV pot fi asociate unui număr crescut de leucocite și trombocite anterior chimioterapiei [12].

Evaluarea riscului. În scopul identificării pacienților cu risc înalt de TEV Societatea Americană de Oncologie Clinică cu susținerea Grupului Național de Lucru în Cancer și a Societății Europene pentru ghiduri în oncologie medicală promovează utilizarea scorurilor de risc și anume a scorului Khorana (tabelul 2).

Deci, un punctaj 0 corespunde unui risc redus, 1-2 puncte corespunde unui risc intermediary, iar pacienții cu un punctaj 3 și mai mult sunt în categoria de risc înalt. Ulterior, prin adăugarea variabilelor aditionale, au fost efectuate mai multe adaptări ale scorului Khorana. Dintre acești parametri adiționali s-ar putea menționa D-dimerii și P-selectina, tratamentul cu gemcitabilă sau platinum, substituția IMC cu starea funcțională, maladii metastatice, compresie vasculară, etapa cancerului, TEV în antecedente. Chiar dacă unele modele alternative de evaluare a riscului (CATS, PROTECHT, CONKO, ONKOTEV) au prezentat o valoare predictive mai înaltă, scorul Khorana rămîne cel mai pe larg validat model [10,14,15].

Evaluarea riscului poate fi utilă în educarea pacienților, screening și profilaxie.

Educarea. Pacienții oncologici, în special cei din grupul de risc înalt sau intermediar, trebuie informați despre riscurile de apariție a TEV, despre simptomele acestuia și eventualele complicații.

Screening-ul. Aplicarea scorului de risc contribuie la identificarea pacienților cu TEV occult. Aplicarea ultrasonografiei vasculare și a tomografiei compu-

Tabelul 2

Scorul Khorana

Caracteristica pacientului		Punctaj
Localizarea tumorii		
	Risc foarte înalt (stomac, pancreas)	2
	Risc înalt (plămîn, ginecologic, genitourinar (cu excepția prostatei)	1
Numărul trombocitelor ≥ 350 mii/μL		1
Numărul leucocitelor > 11 mii/μL		1
Nivelul hemoglobinei < 100 g/L		1
Indicele masei corpului (IMC) ≥ 35 kg/m²		1

terizare la pacienții cu un scor Khorana ≥3 contribuie la identificarea cazurilor de TVP și TEP. *Profilaxia.* În baza scorului de risc vor fi evidențiați pacienții oncologici eligibili pentru tromboprofilaxie (TP) [16] .

Tromboprofilaxia la pacienții spitalizați cu cancer. În pofida introducerii multiplelor ghiduri de consens care recomandă TP la această categorie de pacienți gradul de aplicare a ei rămîne redus [37–39]. Deseori medicii sunt limitați și de contraindicațiile TP farmacologice, inclusiv trombocitopenie, hemoragie activă sau de riscul de hemoragie. Recomandările contemporane includ următoarele:

- Pacienții internați cu tumori active și patologie medicală acută sau mobilitate redusă vor fi supuși TP în absența hemoragiei sau altor contraindicații;
- Se va discuta TP farmacologică la pacienții internați cu tumori active fără factori de risc adiționali și în lipsa hemoragii acute sau a altor contraindicații;
- Nu se discuta TP de rutina la pacienții internați pentru proceduri minore, infuzii scurte de chimioterapice sau la cei supuși transplantului de celule stem sau de măduvă [10,11,17].

Tromboprofilaxia pacienților oncologici în ambulator. Ambulator se va defini acea perioadă în care pacientul nu este spitalizat pentru intervenție chirurgicală sau îngrijiri paliative, dar se află la domiciliu administrînd tratament anticanceros. Înaintea inițierii TP se va acorda o atenție deosebită stratificării riscului în vederea evitărilor complicațiilor hemoragice. La această etapă recomandările vor fi:

- TP farmacologică de retina nu este recomandată pacienților oncologici ambulator neselectați;
- Pacienților cu cancer cu risc înalt (scor Khorana 2 și mai mult înainte de inițierea unei noi scheme de tratament sistemic) poate să li se indice TP cu apixaban, rivaroxaban sau heparine cu masă moleculară mica (HMMM), confirmîndu-se lipsa factorilor de risc pentru hemoragie și a interacțiunilor medicamentoase. Aplicare acestui tratament trebuie discutat cu pacientul, oferindu-i informatiii despre beneficii, riscuri, consturile medicamentului și durata de administrare;
- Pacienților cu mielom multiplu, care administrează talidomid sau lenalidomid și/sau dexametazonă trebuie să li se recomande TP cu aspirină sau HMMM în caz de risc moderat și HMMM – în caz de risc înalt [10,11,17].

Tromboprofilaxia pacienților chirurgicali cu cancer. Riscul perioperator al pacienților oncologici este de 2-3 ori mai mare decît al cel celor fără cancer. Recomandările curente ale TP în perioada perioperatorie includ următoarele:

- În lipsa hemoragiei active, a riscului înalt de hemoragie sau a altor contraindicații toți bolnavii oncologici supuși intervențiilor chirurgicale majore trebuie să fie considerați eligibili TP cu heparină nefracționată sau HMMM;
- TP trebuie initiată preoperator;
- Metodele mecanice pot fi complementare TP farmacologice, dar nu trebuie utilizate în monoterapie, cu excepția cazurilor cînd TP este contraindicată din cauza hemoragiei active sau a riscului înalt de hemoragie;
- O schemă combinată de profilaxie – farmacologică și mecanică – poate ameliora eficiența, în special la pacienții cu risc înalt;
- Se recomandă continuarea TP farmacologice timp de cel puțin 7-10 zile tuturor pacienților supuși intervențiilor chirurgicale majore. Se recomandă TP prelungită, pînă la 4 săptămîni, cu HMMM pacienților supuși intervențiilor chirurgicale abdominale sau pelviene, majore, deschise sau laparoscopice, cauzate de cancer, care au așa factori de risc ca mobilitate limitată, obezitate, anamnestic de TEV sau alți factori adiționali. În cazul intervențiilor chirurgicale cu risc redus decizia referitor la durata TP se va lua individual [10,11,17].

Concluzie

Tromboembolismul venos este o complicație frecventă și potențial invalidizantă la pacienții oncologici. Identificarea pacienților oncologici cu risc înalt de TEV care ar avea cel mai mare beneficiu din tromboprofilaxie rămîne obiectivul cercetărilor ulterioare.

Bibliografie

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. *2019 ESC Guidelines for the diasnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society.* European Heart Journal, 2019; 00: 1-61.

2. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function.* European Heart Journal, 2018; 39: 4208-4218.

3. Wendelboe A.M., Raskob G.E. *Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects*. Circulation Research, 2016; 118: 1340-1347.

4. Keller K., Hobohm L., Ebner M., et al. *Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany*. European Heart Journal, 2020; 41: 522-529.

5. Jimenez D., Bikdeli B., Barrios D., et al. *Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism*. European Respiratory Journal, 2018; 51: 1800445.

6. Nigel S., Carrier M. *Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis*. Current Oncology, 2020; 27(5): 275-278.

7. Donnelan E., Khorana A.A. *Cancer and venous thromboembolic disease: a review.* The Oncologist, 2017; 22: 199-207.

8. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. *Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management.* Thrombosis and Haemostasis, 2017; 117:1334-1349.

9. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al. *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving chemotherapy.* Journal Thrombosis and Haemostasis, 2007; 5: 632-634.

10. Donnelan E., Kevane B., Bird B.R. *Cancer and venous thromboembolic disease: From molecular mechanisms to clinical management*. Current Oncology, 2014; 21: 134-143.

Boccaccio C., Comoglio P.M. *Genetic link between cancer and thrombosis*. Journal of Clinical Oncology, 2009; 27: 4827-4833.

11. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2019; 38: 496-520.

12. Petterson T.M., Marks R.S., Ashrani A.A., et al. *Risk of side-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study*. Thrombosis Research, 2015; 135: 472-478

13. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Archives of Internal Medicine, 2000; 160: 809-815.

14. RosselA., Robert-Ebadi H. and Marti C. *Preventing venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer: a narrative review.* Cancers, 2020; 12,612.

15. Mulder F.I., Bosch F.T. and van Es N. *Primary thromboprofilaxis in ambulatory cancer patients: where do we stand?* Cancers, 2020; 12,367.

16. Khorana A.A., Rubens D., Francis C.W. *Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study.* Thrombosis Research, 2014; 143: 1205-1207.

17. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* Journal of Clinical Oncology, 2013; 31: 2189-2204.

CZU: 613.13.131:579.834.1SARS-COV-2
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.32

DEREGLĂRILE DE COAGULARE ÎN INFECȚIA CU SARS-COV-2 – PATOGENIE ȘI ABORDARE CLINICĂ

Dumitru CHESOV[1,2], dr. în șt. med., **Oxana MUNTEANU**[1], dr. în șt. med., conf. univ.,
Diana CALARAȘ[1], dr. în șt. med., **Cristina MACOVENCIUC**[1,3],
Victor BOTNARU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]Centrul de cercetări din Borstel, Borstel, Germania,
[3]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie ,,Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: dumitru.chesov@usmf.md

Rezumat

Chiar din primele luni de la înregistrarea noului virus SARS-CoV-2 tulburările de coagulare au reprezentat o trăsătură distinctivă a acestei infecții respiratorii. Pe parcursul evoluției pandemiei COVID-19 au apărut o multitudine de date, unele contradictorii, privitor la patogenia și managementul clinic al acestei coagulopatii. Prezentul articol trece în revistă informațiile existente la ora actuală la acest subiect.

Cuvinte-cheie: COVID-19, coagulopatie, SARS-CoV-2, anticuoagulante.

Summary. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection – pathogenesis and clinical approach

Even from the first months after the detection of the novel SARS-CoV-2 virus, coagulation abnormalities have been a distinctive feature of this respiratory infection. During the evolution of the pandemic a bulk of data, some of them contradictory, on the pathogenesis and clinical management of this COVID-19 associated coagulopathy have been emerged. in the present paper we review most relevant data on this topic published at the present.

Key-words: COVID-19, coagulopathy, SARS-CoV-2, anticoagulants.

Резюме. Нарушения свертывания крови при инфекции SARS-CoV-2 – патогенез и клинические

С первых же месяцев после регистрации нового вируса SARS-CoV-2 отличительной особенностью этой респираторной инфекции были нарушения свертывания крови. В ходе развития пандемии появилось множество данных, некоторые противоречивые, относительно патогенеза и клинического ведения этой коагулопатии ассоциированной COVID-19. В этой статье приводится обзор научных данных, опубликованных по этой теме.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, SARS-CoV-2, антикоагулянты.

Introducere. Noul tip de coronavirus SARS-CoV-2 identificat în noiembrie 2019 a atins în termen record o răspândire pandemică [1]. Boala provocată de SARS-CoV-2 (COVID-19), afectând primar aparatul respirator, are și multiple manifestări extra-respiratorii, dintre care tulburările de hemostază par a fi o adevărată provocare atât în înțelegerea mecanismelor patogenetice, cât și în abordarea clinică [2]. Prezenta revistă de literatură sumarizează informațiile existente la moment privitor la aspectele patogenetice, prezentarea clinică și recomandările terapeutice la bolnavii COVID-19.

Patogenia coagulopatiei asociate COVID-19

Paradigma de baza, care explică aspectele patogenetice asociate trombozei la bolnavii cu COVID-19, descrie o acțiune interdependentă a mecanismelor răspunsului imun-inflamator și a celor de tromboză. Pentru a conceptualiza complexitatea fenomenelor coagulopatiei asociate COVID-19 (CAC), frecvent, este utilizat termenul de tromboză inflamatorie sau imuno-tromboză. În acest context au fost descrise mai multe mecanisme patogenetice, care contribuie la inflamație și la tromboza microvasculară, deși interconexiunile dintre acestea nu sunt pe deplin înțelese [3,4]. În scop instructiv acestea ar putea fi descrise din perspectiva componentelor clasice de coagulare precum leziunea endotelială, staza și hiprecuagulabilitatea [5,6].

Leziunea endotelială

Lezarea directă a endoteliului

Leziunea endotelială în mare parte este consecința acțiunii directe a virusul SARS-CoV-2, care pătrunde în celula endotelială (CE) prin legarea de receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) [7]. În consecință are loc creșterea nivelul de angiotensină II, cu efect de vasoconstricție și reducere a fluxului sanguin [8]. La fel, din CE sunt eliberați factorul von Willebrand (VWF) și selectina-P, care împreună cu fibrinogenul (crescut inclusiv secundar inflamației), favorizează adeziunea și agregare trombocitelor [9]. Acest proces este susținut și de eliberarea citokinelor trofice din CE, care intensifică producția trombocitelor [10]. Trombocitele mobilizate eliberează VEGF (*vascular endothelial growth factor)*, care amplifică expresia factorului tisular (TF) în CE, stimulând în continuare cascada de coagulare [9].

Lezarea CE are ca rezultat pierderea integrității vasculare cu expunerea componentelor matricei subendoteliale, dintre care colagenul și TF sunt considerați principalii activatori ai cascadei de coagulare [10]. În consecință, deteriorarea endotelială de către SARS-Co-V2 poate declanșa atât mecanismele hemostazei primare (activarea trombocitelor), cât și ale hemostazei secundare (activarea cascadei de coagulare cu formarea fibrinei) [10].

În COVID-19 au fost raportate și nivelurile serice crescute ale angiopoietinei-2. Angiopoietina-2 este un alt mediator important cu efecte procoagulante de origine endotelială [11]. Angiopoietina-2 se leagă de receptorul Tie2 exprimat pe CE în mod competitiv cu angiopoietina-1 și suprimă efectul antiinflamator, anticoagulant și antiapoptotic al acesteia [12].

Sistemul complementului

Virusul SARS-CoV-2 poate activa sistemul complementului pe toate cele trei cunoscute – clasică, alternativă și lectinică. În rezultat are loc formarea anafilatoxinei C5a, precum și a fragmentului C5b, responsabil de formarea pe suprafața celulelor țintă (endoteliocitelor) a complexului de atac al membranei C5b-9, astfel determinând endotelită [13].

Sistemul imun înnăscut

Nivelurile crescute de citokine precum IL-6, IL-1 și TNF, asociate infecției cu SARS-CoV-2, de asemenea sunt responsabile de endotelită și de inducerea fenotipului adeziv al CE [14]. Chemokinele inflamatorii favorizează infiltrarea vaselor de calibru mic cu neutrofile, care produc cantități mari de mediatori histotoxici, inclusiv specii reactive de oxigen (ROS), DAMP și capcane extracelulare neutrofilice (NETs), promovând procesele de imunotromboză [14]. TF și citokinele eliberate de macrofagele activate potențează cercul vicios prin degradarea glicocalixului endotelial și activarea cascadei de coagulare. Aceste procese sunt ineficient compensate de creșterea inhibitorului căii factorului tisular (tissue factor pathway inhibitor – TFPI), care este produs în principal de CE [15]. În același timp, mecanismele de anticoagulare asociate CE, în special sistemul proteinei C, sunt afectate de citokinele pro-inflamatorii [15]. Mecanismele descrise sunt potențate progresiv prin dezvoltarea hipoxiei locale (14), stabilirea unei bucle de feed-back trombo-inflamator pozitiv în vasele pulmonare de calibru mic cu dezvoltarea microtrombozei intrapulmonare localizate [15].

Sistemul imun adaptiv

Prezența autoanticorpilor precum anticorpii antifosfolipidici este frecvent observată în COVID-19 [16]. Anticorpii antifosfolipidici, inclusiv anticoagulantul lupic, anticardiolipina și anticorpii anti-be-

ta-2-glicoproteină-I (aβ2GPI) pot induce depunerea complexelor imune în peretele vascular cu dezvoltarea unei vasculite generalizate [17]. Rolul definitiv al anticorpilor antifosfolipidici în coagulopatia asociată COVID-19 (CAC) încă urmează a fi stabilit.

Fibrinoliza

Ca răspuns la depunerea fibrinei în microcirculația pulmonară creste fibrinoliza locală, care este stimulată de activatorul plasminogenului de tip urokinaza (u-PA), eliberat de macrofagele alveolare [18]. Hiperfibrinoliza se manifestă prin creșterea D-dimerilor și a produselor de degradare a fibrinei (PDF) [17].

Staza

Staza sanguină este un fenomen critic în promovarea coagulării, care în cazul bolnavilor COVID-19 este condiționat de imobilizarea pacienților în condițiile de spital, în special a celor critici [17].

Hipercoagulabilitatea

Creșterea nivelului seric al mai multor factori procoagulanți precum factorul von Willebrand, FVI-II, TF, D-dimerii, fibrinogenul, capcanele extracelulare de neutrofile, microparticulele protrombotice și fosfolipidele anionice, caracterizează starea de hipercoagulabilitate la bolnavii SARS-CoV-2 și este în concordanță cu riscul crescut de evenimente trombotice la acești pacienți [19.

Deși coagulopatia asociată COVID-19 are majorarea D-dimerilor ca și punct de tangență cu sindromul CID, spre deosebire de CID-ul clasic din sepsisul bacterian sau traumatism, prelungirea timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) sau timpului de protrombină (PT) este minimă, trombocitopenia este ușoară sau absentă, iar majorarea tipică a valorilor fibrinogenului și a activității factorului VIII sugerează că în COVID-19 nu are loc o coagulopatie de consum (14). Astfel, coagulopatia asociată infecției cu SRAS-Co-V2 se prezintă mai curând ca o stare de hipercoagulare, asociată cu microangiopatie trombotică, localizată la nivel pulmonar, dar cu potențial de extindere și în alte organe, similitudinile clinice și de laborator cu CID-ul fiind observate doar la bolnavii extrem de gravi aflați într-un stadiu terminal. [19, 20 2316] (Tabelul 1).

Manifestări clinice. Expresiile clinice ale stării de hipercoagulare asociată infecției cu virusul SARS-CoV-2 sunt variate, implicând atât patul vascular venos, cât și cel arterial [20]2019, Wuhan, China, has experienced an outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19. Evenimentele trombotice de regulă însoțesc sau complică leziunea de bază a aparatului respirator (pneumonia) dar, pot fi manifestări de debut sau chiar singure expresii ale infecției prin SARS-CoV-2. Simptomele și semnele clinice determinate de diverse tipuri de evenimente trombotice, venoase sau arteriale, pe care le prezintă bolnavii cu COVID-19, nu diferă de cele clasice, particularitatea fiind mai curând dată de frecvența acestor fenomene, unii factori de risc, dar și mascarea manifestărilor clinice de către simptomele infecției virale. Ambele tipuri de evenimente trombotice, venoase sau arteriale, se asociază cu un risc sporit de deces la bolnavii cu COVID-19 [21].

Manifestările trombembolismului venos (TEV) includ în special tromboza venoasă profundă (TVP) extinsă și trombembolismul pulmonar. Incidența TEV la bolnavii COIVD-19 a fost mult mai mare în cohortele de bolnavi descrise în primele luni ale pandemiei față de cea din rapoartele ulterioare – inițial la pacienții internați în secțiile de terapie intensivă (STI) incidența TEV a variat între 20-43%, ulterior reducându-se la 7-14% [22,23]. Eficientizarea intervențiilor terapeutice pe parcursul evoluției pandemiei ar putea în parte explica fenomenul. Incidența TEV la pacienții cu forme severe de COVID-19 este mai înaltă comparativ cu cohorte similare de pacienți cu gripă sau SDRA de etiologie non-COVID, în care TEV nu depășește 8% [24]. Frecvența TEV este dependentă de severitate infecției cu SARS-CoV-2: astfel la bolnavii spitalizați în secții non-STI incidența TEV simptomatic este semnificativ mai mică față de cea la bolnavii gravi din STI, fiind de doar 3-8% și se pare că este mult mai mică la pacienții care nu au necesitat spitalizare [25,26]. În același timp, în cazul screening-ului activ prin ultrasonografie duplex, indiferent de prezența simptomelor, la bolnavii spitalizați în secțiile non-ATI, TVP s-a evidențiat în 21% dintre cazuri [27]. Riscul TEV în perioada de post externare pare a fi similar sau doar ușor crescut comparativ cu pacienții non-COVID [28].

Printre factorii de risc sporit pentru dezvoltarea TEV la pacienții cu SRAS-COV2 au fost descriși vârsta înaintată, sexul masculin, boala coronariană, infarctul miocardic în antecedente, nivelul seric al D-dimerilor la momentul spitalizării peste 500 ng/ml [26]. De remarcat că la majoritatea pacienților cu forme severe de COVID-19 TEV a survenit chiar pe fondal de tratament anticoagulant profilactic.

Fenomenele trombocite arteriale la bolnavii cu COVID-19 pot implica arterele membrelor, arterele cerebrale, coronariene sau viscerale. Evenimente arteriale ischemice centrale precum AVC-ul ischemic și infarctul miocardic au fost raportate cu o frecvență de 1-3% și 8%, respectiv [23][26]. Ischemia arterială periferică a fost descrisă atât la bolnavii cu forme severe cât și moderate de COVID-19. Factorii de risc pentru trombozele arteriale sunt în parte similari cu cei pentru TEV și includ vârsta înaintată, sexul masculin, istoricul de infarct miocardic, nivelul seric al D-dimerilor peste 230 ng/ml la momentul spitalizării [26][21].

Sindroamele hemoragice la bolnavii cu COVID-19 sunt rare, în special fiind secundare tratamentului anticoagulant.

Examen paraclinic. Evaluarea tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19 poate fi o provocare din mai multe considerente, printre cele mai importante

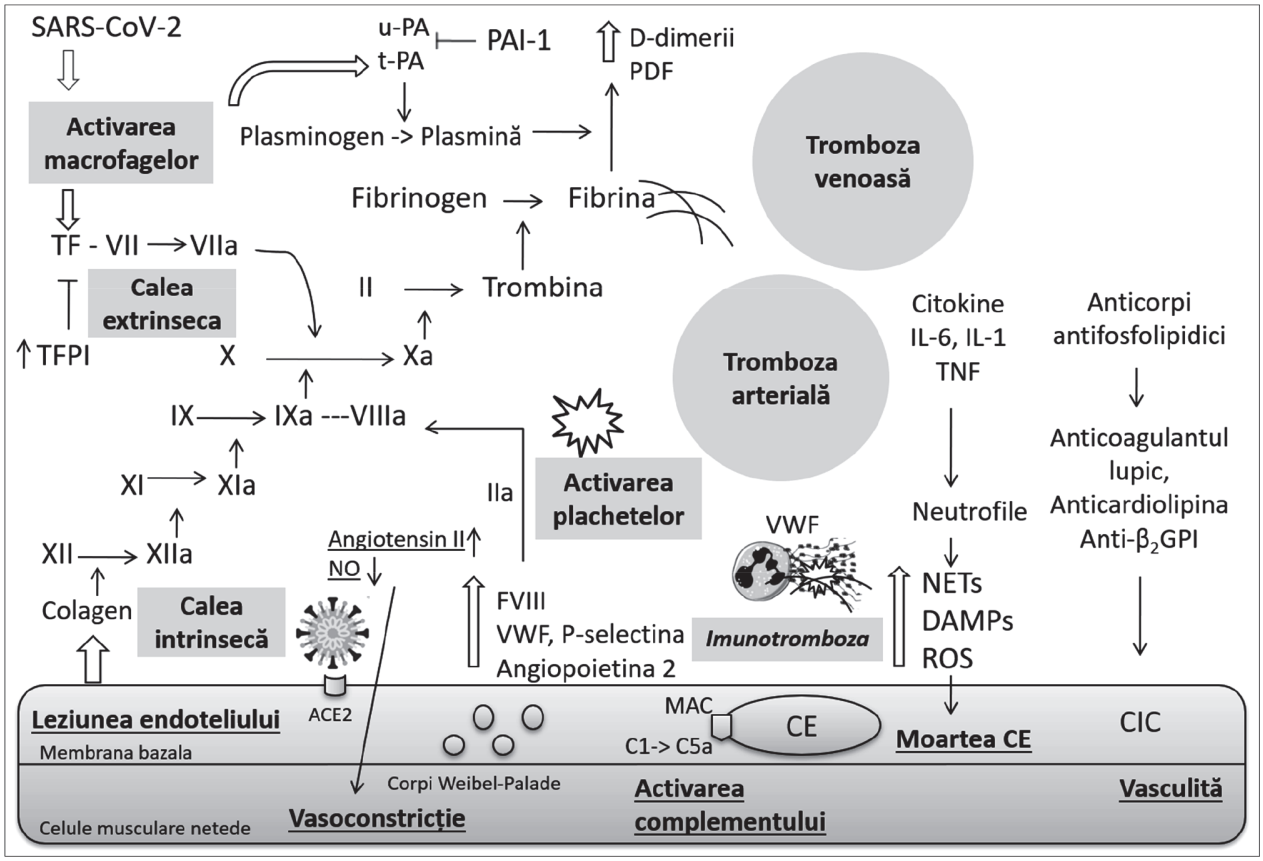


Figura 1. Elementele patogenetice ale coagulopatiei asociate COVID 19

AII – angiotensina 2, ACE2 – receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2, anti-β2GPI – anticorpi anti-beta-2-glicoproteină-I, CE – celula endotelială, CIC – complexe imune circulante, DAMPs – tiparele moleculare asociate deteriorării, MAC – complexul de atac al membranei, NETs – capcane neutrofilice extracelulare, NO – oxidul nitric, PAI-1 – activatorul inhibitorului plasminogenului, PDF – produși de degradare a fibrinei, ROS – specii de oxigen reactiv, TF – factorul țisular, TFPI – inhibitorul căii factorului tisular, TNF – factorul de necroză tumorală, t-PA – activatorul de plasminogen tip tisular, u-PA – activatorul plasminogenului de tip urokinaza, VWF – factorul von Willebrand.

fiind lipsa la moment a datelor concludente privitor la faptul, care dintre devierile parametrilor de laborator ar avea relevanță clinică majoră, precum și imposibilitatea efectuării investigațiilor imagistice la pacienții critici și cei potențial contagioși.

În scopul evaluării tulburărilor de coagulare din COVID-19 mai multe societăți internaționale de profil recomandă efectuarea de rutină a următoarelor teste: hemoleucograma cu aprecierea numărului de trombocite, PT, TTPa, fibrinogenul și D-dimerii [29,30]. Recomandarea vizează doar bolnavii spitalizați și nu prevede efectuată acestor teste de rutină în ambulatoriu.

Modificările posibile ale acestor parametri includ: pentru PT și TTPa – valori normale sau ușor majorate, pentru trombocite – număr normal sau ușor majorat, pentru fibrinogen și D-dimeri – valori normale sau crescute inclusiv mult peste valoarea de referință [31]. Valorile mult majorate ale D-dimerilor corelează cu severitatea bolii și cu rata mortalității [32].

Frecvența efectuării repetate a testelor de evaluare a hemostazei enumerate mai sus este condiționată de severitatea bolii, de valorile inițiale și dinamica acestor parametri. Aprecierea zilnică a D-dimerilor pentru a ghida intervențiile legate de starea de hipercoagulabilitate, de regulă nu este recomandată.

În cadrul evaluării pacienților în plan de TEP, valorile normale ale D-dimerilor (de regulă rar observate la pacienții cu COVID-19 în stare critică) sunt suficiente pentru a exclude TEP în caz de probabilitate pre-test joasă sau moderată. Majorarea D-dimerilor nu este specifică doar pentru TVP și nu este suficientă pentru a stabili diagnosticul.

Deciziile terapeutice nu ar trebui luate exclusiv în baza rezultatelor de laborator, ci într-un context clinic sugestiv. Rezultate mai puțin tipice, ca spre exemplu un TTPa mult prelungit (disproporțional față de PT), nivelele scăzute de fibrinogen sau trombocitopenia severă, de regulă sugerează o patologie asociată, care necesită investigații suplimentare.

O cauză de prelungire izolată a TTPa ar putea fi apariția la bolnavii COVID-19 a anticorpilor antifosfolipidici (aPL) [33, 34]. De regulă, aceștia dispar după rezol-

Tabelul 1

Modificările parametrilor hemostazei în coagulaoptia asociată COVID-19 și în CID

	Coagulopatie asociata COVID-19	Coagulare intravasculară diseminata
Manifestări clinice majore	Tromboza	Sângerare
PT	Norma/crescut	Crescut
TTPa	Norma/crescut	Crescut
Număr de trombocite	Norma/crescut/ scăzut	Scăzut
Fibrinogenul	Crescut	Scăzut
D-dimerii	Crescut	Crescut
VFW și activitatea factorului VIII	Crescut	Crescut
Anticorpi anticardiolipină	Pozitiv	Negativ
Proteina C	Crescut	Scăzut

varea infecției SARS-CoV-2, fiind un răspuns la infecția virală acută, observat și la alte tipuri de virusuri [35]exploring the involvement of antiphospholipid antibodies (aPL. Totuși, prezența aPL ar putea corela cu fenomenele trombotice la pacienții cu COVID-19 [36]. Prezența autoanticorpii ar putea avea implicații la distanță în creșterea riscului trombotic la pacienții cu COVID-19, precum și implicații terapeutice din perspectiva utilizării plasmei convalescente, care având autoanticorpii ar putea transmite astfel riscul protrombotic de la donator unui pacient critic [36]. Datorită creșterii nespecifice a aPL în majoritatea cazurilor de COVID -19, testarea de rutină a acestora nu este recomandată.

Mai multe studii au evidențiat o activitate crescută a factorului VIII și factorului von Willebrand, precum și o deviere minoră în nivelul anticoagulanților naturali (scădere ușoară a antitrombinei, a proteinei C și proteinei S) [34,37] (Tabelul 2), aceștia, de regulă, nu se testează de rutină.

La fel, nu se efectuează în mod curent investigații imagistice pentru screening, datorită expunerii nemotivate a personalul medical la riscul de contaminare, fără un beneficiu relavant clinic. Însă, investigațiile imagistice sunt necesare în cazul pacienților simptomatici. La pacienții cu semne clinice sugestive de TEP (hipotensiune, tahicardie, statut respirator alterat, factori de risc pentru tromboză) tomografia computerizată cu angiografie pulmonară este investigația de elecție pentru confirmare sau infirmare. De alternativă, poate fi utilizată scintigrafia de ventilație perfuzie, deși ar putea fi imposibil de efectuat la pacienții cu implicare pulmonară importantă din COVID-19.

Datele din studii care au utilizat trombelastografia ca metodă de evaluare a tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19 au relevat scurtarea timpului de reacție (R) la circa jumătate dintre pacienți, ceea ce sugerează formare precoce de trombină, scurtarea timpului de formare a cheagului (K), fapt ce atestă generarea sporită de fibrină și sporirea amplitudinei maxime (MA), sugerând o duritate mai mare a cheagului – ambele în peste ¾ cazuri, și reducerea lizei cheagului la 30 minute (LY30) – fapt ce indică o fibrinoliză redusă [38].

Tratamentul tulburărilor de coagulare la bolnavii COVID-19

Prezența unui statut de hipercoagulabilitate la pacienții cu COVID-19, comparativ cu alte infecții virale acute severe, a determinat o abordare diferită a recomandărilor de tratament anticoagulant, la acești pacienți [39,40] .

Administrarea tratamentului antitrombotic la pacienții COVID-19 are ca scop: profilaxia și tratamentul coagulopatiei intravasculare pulmonare, trombozei venoase profunde și embolismului pulmonar, precum și a evenimentelor trombotice arteriale [41].

Tratamentul anticoagulant profilactic în formele ușoare de boală îngrijite în ambulatoriu

La pacienții cu forme asimptomatice sau ușoare de infecție SARS-CoV-2, măsurile de reducere a riscurilor trombotice sunt prioritar nonfarmacologice și includ evitarea sedentarismului, deshidratării și păstrarea activității în perioada de izolare [41]. O excepție vor fi pacienții anticoagulaţi cronic și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte stări morbide, la care se va continua terapia anticoagulantă deja administrată la momentul diagnosticării COVID-19. În aceste cazuri medicația anticoagulantă trebuie administrată în doze optime cu monitorizarea parametrilor serici ai coagulării pentru a evita complicațiile hemoragice.

Identificarea posibililor candidați la tromboprofilaxie ambulatorie pe baza profilului lor clinic și a istoricului medical (supraponderalitate, comorbidități, factori de risc cardiovascular, imobilizare, antecedente de TVP, terapie hormonală, trombofilie familială, cancer activ etc.) va fi efectuată prin calcularea riscului tromboembolic, utilizând scorurile Padua [42] sau IMPOVE [43] (tabelele 3, 4).

Tratamentul anticoagulant profilactic la pacienții simptomatici spitalizați cu COVID-19

Toți pacienții COVID-19 simptomatici, spitalizați, trebuie să beneficieze de medicație anticoagulantă, excepție fiind cazurile cu contraindicații majore (sângerare activă) [30,41,44,45]. Prelungirea PT sau TTPa nu sunt contraindicații pentru terapia anticoagulantă, dar aceasta se va opri în trombocitopneii sub 25 x10^9/*l* (25 000/mm^3) și/sau la valoarea fibrinogenului sub 0,5 *g/l* [30].

Regimul terapeutic (profilactic sau curativ) va fi selectat în mod individual, în funcție de clasa de risc tromboembolic (evaluat prin scorurile Padua sau IM-

Tabelul 2

Scorul Padua (scor ≥ 4 – risc tromboembolic înalt) [42]

Caracteristici	Scor
Cancer activ *	3
Istoric de embolism pulmonar/tromboză venoasă profundă	3
Mobilitate redusă**	3
Trombofilie diagnosticată***	3
Traumatisme/intervenții chirurgicale recente (≤1 lună)	2
Vârsta ≥ 70 ani	1
Insuficiență cardiaca și/sau insuficiență respiratorie	1
Infarct miocardic acut sau AVC ischemic	1
Infecție acută și/sau boli reumatologice	1
Obezitate (IMC ≥ 30 kg/m^2)	1
Tratament hormonal	1

* Pacienți cu metastaze și/sau care au urmat chimioterapie/radioterapie în ultimele 6 luni

** Imobilizare la pat (cu posibilitatea deplasării la baie), fie datorită limitărilor pacientului, fie la recomandare medicală, timp de cel puțin 3 zile

*** Deficit de antitrombină, proteina C sau proteina S, factor V Leiden, mutația protrombinei G20210A, sindrom antifosfolipidic

PROVE), luând în considerație severitatea afecțiunii, particularitățile individuale și riscul hemoragic [30,41,44,45]. În grupul pacienților cu risc crescut se vor include și pacienții care prezintă: simptome de insuficiență respiratorie (frecvența respiratorie > 24 respirații/minut, SaO2 < 90%), valori crescute ale proteinei C reactive sau ale fibrinogenului, valori în creștere ale D-dimerilor (pornind de la valori mai mare de 3 ori față de limita superioară a normalului) [30,44,45].

Tabelul 3

Scorul IMPROVE (scor ≥ 4 – risc tromboembolic înalt) [43]

Caracteristici	Scor
Istoric de tromboză venoasă profundă	3
Trombofilie diagnosticată	2
Pareza extremităților inferioare pe parcursul spitalizării	2
Cancer activ	2
Imobilizare pe parcursul ≥ 7 zile	1
Inernare în STI sau DU boli coronariene	1
Vârsta ≥ 60 ani	1

IMPROVE – International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism

La majoritatea pacienților cu risc trombembolic redus este suficientă administrarea regimurilor profilactice de anticoagulare (tabelul 5). Pacienților cu risc tromboembolic crescut (scor Padua ≥ 4, IMPROVE ≥ 4) și risc hemoragic mic li se va indica anticoagulare în doze curative (tabelul 6). Un risc sporit de dezvoltare a TEV comportă și pacienții cu o formă moderată de COVID-19, dar cu obezitate sau cu un sindrom inflamator important (parametru neinclus în scorurile de predicție a riscului de tromboză Padua și IMPROVE), ceea ce argumentează tratamentul anticoagulant în doze curative și pentru aceste grupuri de bolnavi [46]

Clasa de risc tromboembolic se va reevalua periodic funcție de modificarea tabloului clinic, parametrilor biologici sau imagistici.

Heparinele sunt clasa de anticoagulante de preferat la pacienții spitalizați cu COVID-19. Dozele de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) se vor ajusta

Tabelul 4

Regimul anticoagulant profilactic la pacienții spitalizați cu COVID-19 (12,27,29)

	Clearance creatinină (*ml/min*)	**IMC < 30 *kg/m^2***	**IMC ≥30 kg/m^2**
Profilaxia cu doze standard/ pacienți spitalizați în secțiile de profil general	≥ 30	Enoxaparina 4000 *UI/24h* Dalteparina 5000 *UI/24h* Nadroparina 2850 *UI/24h* Tinzaparina 4500 *UI/24h* Fondaparina 2,5 *mg/24h*	Enoxaparina 4000 *UI/12h* Nadroparina 5700 *UI/24h* Fondaparina 5 *mg/24h*
	20-30	Enoxaparina 2000 *UI/24h* Tinzaparina 3500 *UI/24h*	HNF 5000 *UIx3/24h*
	<20	HNF 5000 *UIx2/24h* Ținta terapeutică anti-Factor Xa 0.3-0.5 *UI/ml*	HNF 5000 *UIx3/24h* Ținta terapeutică anti-Factor Xa 0.5-0.7 *UI/ml*
Profilaxia cu doze majorate/ pacienți spitalizați în secțiile de terapie intensivă	≥30	Enoxaparina 4000 *UI/12h* Nadroparina 2850 *UI/12h*	Enoxaparina 6000 *UI/12h* Nadroparina 5700 *UI/12h*
	<30	HNF 5000 *UI/8h* sau 15000 *UI/24h i/v* continuu	HNF 10000 *U/12h* sau 20000 *UI/24h i/v* continuu

Tabelul 5

Regimul anticoagulant curativ la pacienții spitalizați cu COVID-19 (12)

Situație clinică	Doza terapeutică	
	Enoxaparina	**HNF**
Doze standard	1 *mg/kg* fiecare *12h s/c*	80 *UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie***
Ajustarea tratamentului		
ClCr 10-29 *ml/min*	1 *mg/kg/24h s/c*	80 *UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie***
ClCr < 10 *ml/min*	Evitați utilizarea	80 *UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie***
Obezitate morbidă (≥ 150 *kg*)	1 *mg/kg* fiecare *12h s/c**	80 *UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie***
Subponderali (< 50 *kg*)	1 *mg/kg* fiecare *12h s/c**	80 *UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie***

* – monitorizarea nivelului de anti-Xa
** – monitorizarea nivelului de anti-Xa dacă nivelul inițial de TTPa este prelungit

funcție de situațiile clinice particulare (boli asociate precum boala renală cronică, obezitatea, trombocitopenii etc. – tabelele 5, 6) [46]. Pentru pacienții spitalizați în secțiile de profil general este de preferat enoxaparina (sau altă HGMM în doză echivalentă), iar la pacienții cu funcție renală micșorată (*clearance* creatinină < 30 ml/min) se recomandă heparină nefracționată (HNF) cu menținerea TTPa țintă de 60-85 *sec* (tabelul 5) [30,41,44–46].La pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina 2,5 mg/24h. La pacienții cu obezitate importantă sau cu alte caracteristici clinice și biologice particulare doza de HGMM poate fi crescută, la decizia medicului curant. Pentru pacienții cu *clearance*-ul creatininei (ClCr) sub 15 ml/min sau în program de dializă se recomandă HNF. Pentru pacienții internați în secțiile de terapie intensivă este de preferat HNF cu un TTPa țintă de 60-85 secunde sau HGMM.

Administrarea heparinei nefracționate la pacienții gravi are anumite riscuri, chiar și atunci când TTPA este monitorizat cu rigurozitate. Heterogenitatea răspunsului TTPA poate fi determinată de niveluri ridicate de factor VIII și fibrinogen sau de prezența anticoagulantului lupic [47,48]. Astfel că, pentru prevenirea complicațiilor trombotice sau hemoragice și asigurarea unui nivel curativ de heparină este rațională monitorizarea la acești bolnavi a nivelului seric al heparinei (testul anti-factor-Xa).

La pacienții, care prezintă contraindicații de anticoagulare, se recomandă tromboprofilaxie mecanică.

Folosirea anticoagulantelor orale (în special DOAC – anticoagulante directe) nu este recomandată din cauza unor posibile interacțiuni cu alte medicamente administrate pacientului cu COVID-19 [49]. La pacienții ce urmau anticoagulare orală anterior diagnosticării COVID-19 se impune trecerea la anticoagulare parenterală în doză curativă de HGMM sau HNF [49].

Tratamentul anticoagulant profilactic în perioda postexternare

Incidența evenimentelor trombotice la bolnavii COVID-19 în perioada de postexternare este una joasă, similară cu cea la pacienții spitalizați cu patologii acute non-COCVID-19. Astfel, la majoritatea bolnavilor COVID-19 tratamentul anticoagulant profilactic nu este indicat în perioada post-externare. Excepție sunt pacienții, care au fost diagnosticați cu un episod tromboembolic de-a lungul spitalizării, la care se recomandă minim 3 luni de tratament anticoagulant în doză curativă [50], dar ținându-se cont de și de riscul hemoragic [30]. La fel, pacienții cu COVID-19 și risc crescut de TEV (care au avut forme critice de boală, mobilizare limitată, istoric de TEV, cancer activ, obezitate, nivel crescut de D-dimeri, trombofilie) ar putea beneficia de continuarea anticoagulării profilactice pentru o durată variabilă (15 – 45 zile) [43]. Medicația profilactică postexternare poate fie efectuată cu DOAC sau HGMM. Administrarea anticoagulantelor din grupul antagoniștilor vitaminei K se va face cu precauție, considerând interacțiunile cu alte medicamente administrate bolnavilor COVID-19.

Rolul medicamentelor antiagregante în tratamentul antitrombotic profilactic

În prezent nu există date pentru a susține administrarea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienții COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Excepţie sunt pacienții care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie pentru condiții medicale preexistente (la care se va continua terapia curentă) și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale, dar la care nu poate fi administrat tratamentul anticoagulant [51].

Tratamentul evenimentelor trombotice la bolnavii COVID-19

În cazul dezvoltării la bolnavii cu COVID-19 a evenimentelor trombotice venoase (TVP, TEP etc.) sau arteriale (infarct miocardic, AVC ischemic etc.) abordarea terapeutică, inclusiv pe componenta de anticoagulare, este efectuată conform ghidurilor internaționale sau locale în vigoare similar ca și la pacienții fără de COVID-19 [30].

Managementul hemoragiilor la pacienții COVID-19

Pacienții COVID-19 gravi, care dezvoltă sindrom CID decompensat pot avea manifestări hemoragice clinic semnificative (≤ 3%) [34,40]. În aceste cazuri se va administra tratament de substituție (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, preparate trombocitare, masă eritrocitară) [51,52]. Terapia de substituție va fi ghidată nu doar de testele de coagulare, dar mai curând de prezența sindromului hemoragic activ sau altor determinante de risc crescut de sângerare (de exemplu, proceduri cu risc de hemoragie) [51]. Transfuziile de masă trombocitară se vor efectua la pacienții cu un număr de trombocite sub $10x10^9$/l [51]. Crioprecipitatul și concentratul purificat de fibrinogen sunt rezervate pentru pacienții cu hemoragii active și nivelul fibrinogenului sub 1.5 *g/dl* [52]. Rolul acidului tranexamic nu este cunoscut și nu se recomandă utilizarea lui.

Concluzii

Coagulopatia asociată COVID-19 (CAC) are un important impact asupra morbidității și mortalității prin SARS-CoV-2. Deși, mai multe aspecte patogenetice ale CAC nu sunt pe deplin elucidate, realitatea clinică impune o abordare terapeutică diferențiată dependentă de severitatea bolii, comorbidități și co-medicație. Studiile ulterioare ar putea evidenția date noi cu referire la CAC, ceea ce ar putea modifica înțelegerea bolii și tratamentul administrat.

Bibliografie

1. Zhu H, Wei L, Niu P. *The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China*. Glob Heal Res Policy. 2020 Dec 2;5(1):1–3.
2. Eslamifar Z, Behzadifard M, Soleimani M, Behzadifard S. C*oagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor.* Thrombosis Journal. BioMed Central Ltd; 2020. Vol. 18, p. 38.
3. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. *Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy.* J Clin Med. 2021 Jan 7;10(2):191.
4. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. *Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia*. The Lancet Rheumatology. Lancet Publishing Group; 2020. 2: e437–45.
5. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. *Coronavirus disease 2019–COVID-19.* Clin Microbiol Rev. 2020 Oct 1;33(4):1–48.
6. Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhania G. Current *Overview on Hypercoagulability in COVID-19*. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Oct 1;20(5):393–403.
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.* The Lancet. 2020. 395: 1417–8.
8. Macciò A, Madeddu C, Caocci G, La Nasa G. *Multifactorial pathogenesis of COVID-19-related coagulopathy: Can defibrotide have a role in the early phases of coagulation disorders?* J Thromb Haemost. 2020 Nov 29;18(11):3106–8.
9. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJS, O'Donnell JS. *Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy.* The Lancet Haematology. Elsevier Ltd; 2020. 7: e553–5.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. *COVID-19: the vasculature unleashed*. Nature Reviews Immunology. Nature Research; 2020. 20:389–91.
11. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, et al. A*ngiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients.* Angiogenesis. 2020 Nov 1;23(4):611–20.
12. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. T*he glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis.* Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2019. Vol. 23, p. 16.
13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. *Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases.* Transl Res. 2020 Jun 1;220:1–13.
14. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. *Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia.* The Lancet Rheumatology. Lancet Publishing Group; 2020. 2:e437–45.
15. Levi M, van der Poll T. *Coagulation and sepsis.* Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2017. 149: 38–44.
16. Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadía F, Cañas CA. *Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19.* Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020. 50: 479–83.
17. Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhania G. Current *Overview on Hypercoagulability in COVID-19.* Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Oct 1;20(5):393–403.
18. D'Alonzo D, De Fenza M, Pavone V. *COVID-19 and pneumonia: a role for the uPA/uPAR system.* Drug Discovery Today. Elsevier Ltd; 2020. 25:1528–34.
19. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome*. J Thromb Haemost. 2020 Jul 1;18(7):1747–51.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
21. Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. *The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management.* Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2020. Vol. 194, p. 101–15.

22. Hill JB, Garcia D, Crowther M, Savage B, Peress S, Chang K, et al. *Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: A retrospective study*. Blood Adv. 2020 Nov 10;4(21):5373–7.

23. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*. J Thromb Haemost. 2020 Aug 1;18(8):1995–2002.

24. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. *Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence* Circulation. 2020.142: 184–6.

25. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. P*ulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study.* Eur Heart J. 2020 Aug 21;41(32):3058–68.

26. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. *Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System.* JAMA. 2020. 324: 799–801.

27. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. *Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors*. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul 1;50(1):211–6.

28. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. *Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department*. Eur Radiol. 2020 Nov 1;30(11):6170–7.

29. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19.* Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):872–88.

30. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.* J Thromb Haemost. 2020 May 1;18(5):1023–6.

31. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. *COVID19 coagulopathy in Caucasian patients.* Br J Haematol. 2020 Jun 1;189(6):1044–9.

32. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. *D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost*. 2020 Jun 1;18(6):1324–9.

33. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. *Frequency of lupus anticoagulant in COVID-19 patients.* J Thromb Haemost. 2020.18: 2778.

34. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. Intensive Care Med. 2020 Jun 1;46(6):1089–98.

35. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. *Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?* J Thromb Haemost. 2020 Sep 1;18(9):2191–201.

36. Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. *Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* JAMA Netw open. 2020 Aug 3;3(8):e2017539.

37. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome*. J Thromb Haemost. 2020 Jul 1;18(7):1747–51.

38. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. *Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis.* J Thromb Haemost. 2020 Jul 1;18(7):1738–42.

39. Chen B, Jiang C, Han B, Guan C, Fang G, Yan S, et al. *High prevalence of occult thrombosis in cases of mild/moderate COVID-19.* Int J Infect Dis. 2021 Mar 1;104:77–82.

40. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost. 2020 Jun 1;18(6):1421–4.

41. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the *Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine.* Thrombosis and Haemostasis. Georg Thieme Verlag; 2020. 120:1597–628.

42. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. *A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score.* J Thromb Haemost. 2010 Nov;8(11):2450–7.

43. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. *Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE.* Chest. 2011 Sep 1;140(3):706–14.

44. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. *Anticoagulation in COVID-19.* EHJ Card Pharm. 2020. 6:260–1.

45. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and T*hrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review*. JACC. 2020. 75: 2950–73.

46. Tazi Mezalek Z. *COVID-19: Coagulopathy and thrombosis*. Rev Med Int. Elsevier Masson; 2021. 42:93–100.

47. Anton FI, Rus PA, Hagau N. M*onitoring Anticoagulation with Unfractionated Heparin on Renal Replacement Therapy.* Which is the Best aPTT Sampling Site? J Crit care Med. 2020 Jul 18;6(3):159–66.

48. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. *Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Jul 16;383(3):288–90.

49. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. *Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience.* J Thromb Haemost. 2020 Jun 1;18(6):1320–3.

50. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. T*hromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum.* J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul 1;50(1):72–81.

51. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. *Coagulation and anticoagulation in COVID-19.* Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2020:2.

52. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. *Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines*. 2014:2

CZU: 616.24-007.271-036.12-06
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.33

CO-MORBIDITĂȚIILE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (REVISTA LITERATURII)

Ecaterina STAVILA[1,2], **Victor BOTNARU**[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Doina RUSU[1,2], dr. în șt. med., conf. univ., **Alexandru CORLĂTEANU**[1], dr. hab. în șt. med., conf. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc’’, Chișinău, R. Moldova

e-mail: ecaterina.stavila93@gmail.com

Rezumat

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o afecțiune pulmonară caracterizată prin obstrucție ireversibilă a căilor respiratorii. Implicarea sistemică la pacienții cu BPOC, precum și interacțiunile dintre BPOC și comorbiditățile sale, justifică descrierea sindromului inflamator sistemic cronic. Majoritatea pacienților cu BPOC au cel puțin o condiție comorbidă, care complică și mai mult evoluția și managementul bolii. Cele mai comune comorbidități întâlnite în asociere cu BPOC sunt bolile cardiovasculare, cancerul pulmonar, osteoporoza, cașexia, anxietatea și depresia, diabetul zaharat, sindromul metabolic, refluxul gastro-esofagian (BRGE), bronșiectazii, sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO). Diagnosticul și evaluarea severității BPOC pot fi dificile în prezența afecțiunilor comorbide, astfel că evaluarea funcției pulmonare, funcției cardiovasculare și metabolice, la fel și nivelului markerilor inflamatori circulanți (proteina C reactivă, fibrinogenul), ar putea contribui la stabilirea certă a conceptului clinic. Prezența comorbidităților nu ar trebui să modifice tratamentul BPOC, iar comorbiditățile ar trebui tratate conform standardelor obișnuite, indiferent de prezența BPOC. Când BPOC face parte dintr-un plan de îngrijire multimorbidă, trebuie să se acorde atenție pentru a asigura simplitatea tratamentului și pentru a minimiza polipragmazia. Aceasta revistă a literaturii reflectă o prezentare generală a comorbidităților BPOC, precum și a impactului acestora asupra calității vieții și prognosticului.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatia cronică obstructivă, BPOC, comorbidități, multi-morbidități, sindrom inflamator sistemic cronic.

Summary. Chronic obstructive disease and comorbidities (literature review)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a pulmonary disease characterized by irreversible airway obstruction. Systemic involvement of COPD, as well as interactions between COPD and its comorbidities justify the description of chronic systemic inflammatory syndrome. Most patients with COPD have at least one comorbid condition that further complicates the development and management of the disease. The most common comorbidities encountered in association with COPD are cardiovascular diseases, lung cancer, osteoporosis, cachexia, anxiety and depression, diabetes mellitus, metabolic syndrome, gastro-esophageal reflux (GERD), bronchiectasis, obstructive sleep apnea (OSA). Diagnosis and assessment of COPD severity can be difficult in the presence of comorbid conditions, so assessment of lung, cardiovascular and metabolic function, as well as the level of inflammatory circulating markers (C-reactive protein, fibrinogen), could help to establish the clinical concept. The presence of comorbidity should not change the treatment of COPD, and comorbidity should be treated according to normal standards, regardless of the presence of COPD. When COPD is part of a multi-morbidity care plan, care should be taken to ensure simplicity of treatment and to minimize polypharmacy. This review article of literature reflects an overview of the COPD comorbidities, as well as their influence on the quality of life and prognosis.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, co-morbidities, multi-morbidities, chronic systemic inflammatory syndrome.

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания (обзор литературы)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это легочное заболевание, характеризующееся необратимой обструкцией дыхательных путей. Системный характер ХОБЛ, а также взаимодействие между ХОБЛ и сопутствующими заболеваниями, обасновывают выделение хронического системного воспалительного синдрома. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют по крайней мере одно коморбидное состояние, а сопутствующая патология еще больше осложняет развитие болезни и ее лечение. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания, рак легких, остеопороз, кахексия, тревожность и депрессия, сахарный диабет, метаболический синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭРБ), бронхоэктатическая болезнь, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Диагностика и оценка тяжести ХОБЛ может быть затруднена наличием коморбидных состояний, по-этому оценка легочной, сердечно-сосудистой и метаболической функций, а также уровня

циркулирующих маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) может помочь в создании клинической концепции. Наличие сопутствующей патологии не должно приводить к изменению лечения ХОБЛ, а коморбидные состояния должны рассматриваться независимо от наличия ХОБЛ. В тех случаях, когда ХОБЛ является частью плана оказания помощи пациенту с сопутствующими заболеваниями, следует принимать меры для обеспечения простоты подходов к лечению и для сведения к минимуму полипрагмазии. Эта обзорная статья отражает литературу по коморбидным состояниям ХОБЛ, а также по их влиянию на качество жизни и прогноз.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, сопутствующие заболевания, множественные заболевания, хронический системный воспалительный синдром.

Introducere. Bronhopneumopatia cronică obstructivă este definită ca o afecţiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, fiind caracterizată prin simptome respiratorii persistente și prin limitarea fluxului de aer, secundar modificărilor în căile respiratorii și/sau alveole, care sunt cauzate, de obicei, de o expunere semnificativă la particule sau gaze nocive [1].

Afecţiunea, în prezent, constituie cea de a treia cauză principală de deces la nivel mondial, 90% dintre toate decesele cauzate de BPOC au loc în țările slab dezvoltate și cele în curs de dezvoltare. Din anul 2012 au fost înregistrate mai mult de 3 milioane de decese cauzate de BPOC, echivalentul a 6% din totalul deceselor [2]. De asemenea, se observă o creștere semnificativă a ratei mortalității în rândul populației de sex feminin. BPOC reprezintă o patologie subdiagnosticată la nivel global, fiind printre maladiile cu evoluție ascendentă a prevalenței în intreaga lume. Deși fumatul este cel mai bine studiat factor de risc în BPOC, studiile epidemiologice demonstrează dezvoltarea BPOC și la pacienții nefumători [3]. Expunerea pasivă la fumul de țigară contribuie de asemenea la apariția simptomelor respiratorii și bronhopneumopatiei cronice obstructive, prin supraîncărcarea plamânului cu particule și gaze inhalate. Prin urmare, fumatul prin efectele sale sistemice, vârsta pacientului, prezența altor factori necunoscuți sau coexistența acestora, substanțial pot contribui la dezvoltarea nu doar a BPOC, dar și a comorbidităților. Astfel, inflamația sistemică este calea comună potențială, care va conduce la multiple boli cronice și care poate explica prevalența înaltă a comorbidităților la același pacient [4]. Comorbiditățile cresc în număr și în severitate odată cu vârsta pacientului și au un impact major asupra calității vieții, spitalizării și nemijlocit mortalității [5].

Nu există o definiție absolută a comorbidității. Acesta poate fi pur și simplu definită ca una sau mai multe boli coexistente cu o altă boală primară de interes [6]. Bolile pot coexista la același individ din întâmplare sau prin asociere cauzală. La rândul său, asocierea cauzală poate fi explicată printr-un factor de risc comun sau prin procese patologice subiacente comparabile. Comorbiditatea ridică și alte probleme, inclusiv interacțiunile cu bolile și creșterea sarcinii simptomelor și a complexității pacienților [4].

Aceasta revistă a literaturii reflectă o prezentare generală a comorbidităților BPOC, precum și a influenței acestora asupra calității vieții și prognosticului.

Rezultate și discuții. Fumatul este cel mai cunoscut și important factor de risc în dezvoltarea BPOC [7]. Acesta induce inflamație locală la nivelul căilor respiratorii și plămanilor, cât și cea sistemică (celulară și umorală), creșterea stresului oxidativ sistemic, modificări majore la nivel endotelial, cât și a funcției vasomotorii, la fel prin elevarea concentrațiilor circulante a factorilor procoagulanți [8]. Pacienții cu BPOC, mai ales în stadiul avansat al bolii, cât și în timpul exacerbărilor, prezintă inflamație sistemică prin creșterea numărului de citokine circulante (leukotriene, interleukine-1, 6, 8 și TNF-a), chemokine și reactanții de fază acută a inflamației (fibrinogenul, proteina C reactivă) sau prin anormalități ale celulelor circulante. Sindromul inflamator persistent este asociat cu rezultate clinice mai slabe [9].

Cele mai frecvente comorbidități descrise în asociere cu BPOC sunt redate în Tabelul 1

Bolile cardiovasculare

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cele mai importante și frecvente comorbidități în bronhopneumopatia cronică obstructivă. BCV și BPOC au factori de risc similari precum imbatrânirea, istoricul de fumat și sedentarismul [10]. Coexistenta lor se asociază cu scăderea calității vieții, dispnee progresivă și intole-

Tabelul 1

Comorbidități BPOC

Boli cardiovasculare Hipertensiunea arterială, boala coronariană, insuficiența cardiacă, aritmii
Boli metabolice Diabet zaharat, sindromul metabolic
Osteoporoza
Cașexia
Cancer pulmonar (cu celule mici și fără celule mici)
Disfuncții ale mușchilor scheletici
Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO)
Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)
Depresie și anxietate

ranță la eforturi fizice, eventual un risc crescut de spitalizare cu o durată mai îndelungată și o mortalitate crescută. Cauza principală este expunerea constantă și prelungită la fumul de țigară sau la alte gaze și particule nocive, care duc la scăderea fluxului de aer și hiperinflația pulmonară din cauza diferitelor grade de obstrucție a căilor respiratorii și emfizem, precum și la inflamația sistemică, cauzând în cele din urmă disfuncție musculară scheletică, insuficiență respiratorie, și diminuarea fluxulului de sânge periferic [11, 12, 13]. Nivelul crescut de inflamație sistemică în BPOC rezultă din distribuirea în circulație a numeroase molecule pro-inflamatorii și, în cele din urmă, se dezvoltă sau progresează boala cardiovasculară.

Prevalența BPOC la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) variază între 11% și 52% în SUA și între 9% și 41% în Europa [14], în timp ce prevalența bolilor cardiace la pacienții cu BPOC variază între 14% și 33% [15]. Prevalența hipertensiunii arteriale printre pacienții cu BPOC este estimată între 28,5-64,7% [16, 17 ,18], prevalența aritmiilor la pacienții cu BPOC fiind raportată la 16,6-23,3% [18, 19]. Prevalența fibrilației atriale (FA) diferă la pacienții cu limitări severe ale fluxului de aer în căile respiratorii față de cei cu obstrucție ușoară sau moderată. Pacienții cunoscuți cu FA și BPOC care administrează tratament îndelungat cu anticoagulante, prezintă un risc mai mare de deces față de pacienții care suferă doar de FA [20]

Diagnosticarea și tratamentul corespunzător al comorbidităților cardiace este o măsură foarte importantă în gestionarea BPOC, deoarece prognosticul în BPOC depinde de prezența BCV. Datorită fiziopatologiei și interacțiunii inflamatorii dintre BPOC și bolile cardiovasculare, prezența comorbidităților cardiace ar trebui investigată în mod activ la toți pacienții cu BPOC, atât în condiții stabile, cât și în contextul exacerbărilor.

Cancerul pulmonar

Riscul de a dezvolta cancer pulmonar este de 17,2% pentru bărbați și 11,6% pentru femei la fumători, comparativ cu 1,3% și, respectiv, 1,4% pentru nefumători [22]. Cancerul pulmonar se află pe locul doi în rândul deceselor cauzate de cancer la nivel mondial. Peste 80% dintre pacienți decedează în primul an de la diagnosticare, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de numai 16%. Incidența este în funcție de vârstă (mai mare între 55-74 ani). Numărul deceselor cauzate de cancerul pulmonar se presupune să crească la zece milioane de decese pe an până în anul 2030 [23,24]. Printre factorii de risc în dezvoltarea cancerului pulmonar se enumeră vârsta peste 55 ani, istoricul de fumat peste 30 pachet/an, imagistic prin HRCT prezența emfizemului pulmonar, funcțional FEV1/FVC <0,7, indicele masei corporale <25 kg/m^2, istoric familial de cancer pulmonar [1,21]. BPOC și cancerul pulmonar au un important și comun factor etiologic, și anume fumatul. Acțiunea carcinogenă a fumului de țigară se datorează conținutului de cancerigeni, la moment cunoscându-se mai mult de 700 de substanțe. Momentele cheie patogenetice în dezvoltarea cancerului pulmonar sunt susceptibilitatea genetică, inflamația cronică locală pulmonară, stresul oxidativ și alterarea AND-ului [23].

Osteoporoza

Osteoporoza reprezintă boala scheletului caracterizată prin compromiterea rezistenţei mecanice a osului, care are ca și consecinţă creşterea riscului de fractură. Rezistenţa depinde în principal de masa osoasă şi calitatea osului. Osteoporoza prezintă o problemă cu o importanţă globală şi a fost plasată de către OMS în lista maladiilor legate cu îmbătrînirea populaţiei. Importanţa socială a osteoporozei este apreciată prin consecinţele sale – fracturile vertebrale şi ale oaselor scheletului periferic condiţionează creşterea îmbolnăvirii, a invalidizării şi a mortalităţii persoanelor de vârstă înaintată şi, respectiv, creşterea costurilor [25].

Osteoporoza este printre comorbiditățile sistemice majore întâlnite la pacienții cu BPOC. Deși relația cauzală și legătura moleculară dintre BPOC și osteoporoză rămân neelucidate, datele epidemiologice recente indică în mod clar că osteoporoza este foarte răspândită la pacienții cu BPOC [27]. Prevalența fracturilor vertebrale la pacienții cu BPOC a fost raportată în 24–79% [26, 28]. Valorile variază foarte mult în funcție de caracteristicile subiecților, cum ar fi vârsta, sexul și severitatea BPOC.

Factorii de risc ai osteoporozei prezenți la pacienții cu BPOC sunt redați în tabelul 2.

Excesul de corticosteroizi inhalatori (CSI) este o cauză secundară comună și stabilită a osteoporozei. Osteoporoza indusă de CSI se dezvoltă într-o manieră dependentă de dozele zilnice și apare chiar și la doze mici. Osteoporoza indusă de CSI se caracterizează în general prin formarea osoasă suprimată și riscul de fractură este parțial independent de densitatea osoasă [29]. Tratamentul osteoporozei în asociere cu BPOC va include primar schimbarea stilului de viață prin abandonarea fumatului, activitate fizică suficientă, regim alimentar sănătos [30, 31]. În ceea ce privește tratamentul farmacologic, se recomandă în primul

Tabelul 2

Factorii de risc ai osteoporozei în BPOC

Generali	Specifici
Vârsta înaintată	Sindrom inflamator sistemic
Fumatul	Disfuncție pulmonară
Indicele masei corporale (IMC) scăzut	Corticosteroizi inhalatori sau sistemici
Activitate fizică redusă	Deficit de vitamina D

rând cantități adecvate de vitamina D și aport de calciu, cu sau fără tratament antiosteoporotic [31].

Sindromul metabolic și diabetul zaharat

Sindromul metabolic definește un grup de factori de risc legați de excesul ponderal și obezitate ce sporesc riscul de apariție a afecțiunilor cardiace și altor probleme de sănătate precum diabetul zaharat și accidentul vascular cerebral [32]. Sindromul metabolic frecvent se intâlnește la persoanele cu vârsta > 60 ani. Acesta predispune persoanele afectate la inflamație sistemică și inactivitate fizică, care sunt markeri extrapulmonari relevanți ai morbidității și mortalității la pacienții cu BPOC [33]. Prevalența sindromului metabolic a fost estimată la mai mult de 30% [1]. Prevalența diabetului zaharat la pacienții cu BPOC variază între 2-37% [34]. Mecanismele diabetului zaharat în BPOC rămân încă neclare, deși o serie de căi potențiale, inclusiv inflamația, stresul oxidativ, hipoxia și hiperglicemia cronică pot oferi unele explicații [35].

Boala de reflux gastroesofagian

Prevalența bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) în BPOC variază de la 17% la 78% [36]. Posibilele mecanisme, care pot contribui la dezvoltarea BRGE în BPOC rezultă din disfuncția gastroesofagiană, inclusiv presiunea modificată în sfincterul esofagian inferior și schimbările motilității esofagiene, implicarea respiratorie fiind din hiperinflația pulmonară severă, medicația utilizată în tratamentul BPOC. Microaspirația pulmonară din BRGE va duce la exacerbări ale BPOC [37].

Sindromul de apnee obstructivă în somn.

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) și BPOC sunt afecțiuni respiratorii frecvent întâlnite, asociate cu morbiditate semnificativă. Aceste patologii coexistă frecvent, iar sindromul overlap este asociat cu hipoxemii și hipercapnii mai accentuate decât la pacienții cu BPOC sau SASO izolate. Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) este o afecțiune, care are un impact social, medical și economic semnificativ. În majoritatea cazurilor, SASO este, deocamdată, subdiagnosticat în populația generală. Chiar dacă SASO este o afecțiune separată, ea se poate suprapune frecvent cu BPOC. Cele două afecțiuni coexistă la aproximativ 1% din populația adultă [38]. Această suprapunere face ca afecțiunea să fie și mai complicată în ceea ce privește evaluarea, managementul și prevenirea comorbidităților și a complicațiilor ei. SASO și BPOC sunt afecțiuni cu un risc înalt pentru comorbidități cardio-metabolice cu ulterioare complicații [39]. Apneea de somn este asociată semnificativ cu vârsta înaintată, BPOC, diabetul zaharat, hipercolesterolemie, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, angină, depresie, tulburarea de stress posttraumatic, anxietate, schizofrenia, supraponderabilitatea/obezitatea, fumatul și consumul crescut de alcool [38]. Depistarea precoce și tratamentul SASO la pacienții internați cu exacerbare de BPOC și complianți la terapia cu CPAP a fost asociată cu reducerea ratelor de reinternare în spital la 6 luni și a vizitelor în secțiile de urgență. Prin urmare, screening-ul SASO la pacienții internați cu exacerbare a BPOC trebuie încurajat, pentru a reduce probabilitatea reinternării lor în spitale [40].

Concluzii

Bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o provocare de sănătate publică continuă, cu costuri sociale și economice ridicate. Mulți pacienți decedează prematur din cauza acesteia sau a complicațiilor sale. Se presupune o creștere a incidenței în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factori de risc ai BPOC, cat și a îmbătrânirii timpurii a populației. Fiecare pacient cu BPOC trebuie să fie evaluat pentru depistarea comorbidităților și efectelor sistemice ale BPOC, deoarece ele influențează prognosticul, dar au și impact asupra managementului maladiei. Prezența comorbidităților nu ar trebui să modifice tratamentul BPOC, iar comorbiditățile ar trebui tratate conform standardelor obișnuite, indiferent de prezența BPOC. Când BPOC face parte dintr-un plan de îngrijire multimorbidă, trebuie să se acorde atenție pentru a asigura simplitatea tratamentului și pentru a minimiza polifarmacia.

Bibliografie

1. Vogelmeier, C.F., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. 195(5): p. 557-582.

2. Lamprecht, B., et al., *COPD în never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*.

3. Corlateanu, A., et al., *Prevalence and burden of comorbidities în Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Respir Investig, 2016. 54(6): p. 387-396.

4. Cavaillès, A., et al., *Comorbidities of COPD.* Eur Respir Rev, 2013. 22(130): p. 454-75.

5. Rabe, K.F., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive Summary.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. 176(6): p. 532-55.

6. Corlăţeanu, A., et al., *From smoking to COPD--current approaches.* Pneumologia, 2016. 65(1): p. 20-3.

7. Yanbaeva, D.G., et al., *Systemic effects of smoking.* Chest, 2007. 131(5): p. 1557-66.

8. Sinden, N.J., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities.* Ther Adv Chronic Dis, 2010. 1(2): p. 43-57.

9. Sin, D.D., et al., *The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature.* Chest, 2005. 127(6): p. 1952-9.

10. Laizo, A., *[Chronic obstructive pulmonary disease – a review].* Rev Port Pneumol, 2009. 15(6): p. 1157-66.

11. António, C., et. al., *[Pulmonary obstructive chronic disease and physical exercise].* Rev Port Pneumol, 2010. 16(4): p. 649-58.

12. Pereira, A.M., et al., *Impact of combined exercise on chronic obstructive pulmonary patients' state of health.* Rev Port Pneumol, 2010. 16(5): p. 737-57.

13. Baum, C., et al., *Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population.* Int J Cardiol, 2016. 218: p. 298-304.

14. Mesquita, R., et al., *What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders?* Int J Cardiol, 2016. 225: p. 365-370.

15. Brandsma, C.A., et al., *Induction of autoantibodies against lung matrix proteins and smoke-induced inflammation în mice.* BMC Pulm Med, 2010. 10: p. 64.

16. Freeman, C.M., et al., *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood.* Respir Res, 2015. 16(1): p. 94.

17. Crotty Alexander, L.E., et.al., *Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review.* Chest, 2015. 148(5): p. 1307-1322.

18. Chrysofakis, G., et al., *Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD.* Chest, 2004. 125(1): p. 71-6.

19. Barceló, B., et al., *Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking.* Eur Respir J, 2008. 31(3): p. 555-62.

20. Faner, R., et al., *Immune response in chronic obstructive pulmonary disease.* Expert Rev Clin Immunol, 2013. 9(9): p. 821-33.

21. Durham, A.L., et al., *The relationship between COPD and lung cancer.* Lung Cancer, 2015. 90(2): p. 121-7.

22. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics.* CA Cancer J Clin, 2011. 61(2): p. 69-90.

23. Celli, B.R., *Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges.* Proc Am Thorac Soc, 2012. 9(2): p. 74-9.

24. Dela Cruz, C.S., et al., *Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention.* Clin Chest Med, 2011. 32(4): p. 605-44.

25. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.* JAMA, 2001. 285(6): p. 785-95.

26. Watanabe, R., et al., *Osteoporosis is highly prevalent în Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function.* J Bone Miner Metab, 2015. 33(4): p. 392-400.

27. Inoue, D., et al., *COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. 11: p. 637-48.

28. Van Staa, T.P., et al., *Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy.* Arthritis Rheum, 2003. 48(11): p. 3224-9.

29. Thorin, M.H., et al., *Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years.* Osteoporos Int, 2016. 27(1): p. 249-55.

30. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(8): p. e13-64.

31. Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Osteoporos Int, 2014. 25(10): p. 2359-81.

32. Alberti, K.G., et al., *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation.* Diabet Med, 2006. 23(5): p. 469-80.

33. Watz, H., et al., *The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity.* Chest, 2009. 136(4): p. 1039-1046.

34. Eckel, R.H., et al., *The metabolic syndrome.* Lancet, 2005. 365(9468): p. 1415-28.

35. Barnes, P.J., et al, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD.* Eur Respir J, 2009. 33(5): p. 1165-85.

36. Lee, A.L., et al., *Gastroesophageal reflux disease în COPD: links and risks.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015. 10: p. 1935-49.

37. Casanova, C., et al., *Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD.* Eur Respir J, 2004. 23(6): p. 841-5.

38. Al Lawati, N.M., et al., *Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration.* Prog Cardiovasc Dis, 2009. 51(4): p. 285-93.

39. McNicholas, W.T., *Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease.* Am J Respir Crit Care Med, 2009. 180(8): p. 692-700.

40. Konikkara, J., et al., *Early recognition of obstructive sleep apnea în patients hospitalized with COPD exacerbation is associated with reduced readmission.* Hosp Pract (1995), 2016. 44(1): p. 41-7.

CZU: 616.24-002.828+616.98:578.834.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.34

ASPERGILOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI PRIN COVID-19 (REVISTA LITERATURII)

Aurelia CEBOTARU[1,2], **Oxana MUNTEANU**[1], dr. în șt. med., conf. univ.,
Eugenia SCUTARU[1], asist. univ., **Victor BOTNARU**[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: aureliacebotaru15@yahoo.com

Rezumat

Infecția cu noul coronavirus SARS-CoV-2 rămâne una dintre cele mai importante pandemii până în prezent, devenind o ecuație cu mai multe necunoscute, una dintre necunoscute fiind și infecțiile fungice asociate. Micozele pulmonare au o incidență și mortalitate sporită, cel mai frecvent germene identificat printre cazurile de COVID-19 fiind *Aspergillus spp*. Datorită discordanțelor în definiție și în criteriile diagnostice, dar și datorită caracterului nespecific al manifestărilor clinico-imagistice, aspergiloza pulmonară asociată COVID-19 rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită.

Cuvinte-cheie: aspergillus, infecția fungică, aspergiloza, SARS-CoV-2.

Summary. Pulmonary aspergillosis associated to COVID-19

Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) remains one of the most important pandemics till present, becoming an equation with several unknowns, one of them being the associated fungal infections. Pulmonary mycoses have an increased incidence and mortality, the most common germ identified among cases of COVID-19 is *Aspergillus spp.* Due to discrepancies in defining and diagnostic criteria, but also nonspecific clinical-imaging manifestations, COVID-19-associated pulmonary aspergillosis remains a diagnostic and management challenge.

Key-words: aspergillus, fungal infection, aspergillosis, SARS-CoV-2.

Резюме. COVID-19 ассоциированный инвазивный аспергиллез легких

Вирус SARS-CoV-2 вызвал одну из самых тяжелых пандемий в истории человечества, многие аспекты которой на сегодняшний день остаются невыясненными, к примеру роль присоединения грибковой инфекции в течении вирусного заболевания. Легочные микозы протекают с высокой смертностью. Наиболее распространенным грибковым возбудителем, выявляемым у больных COVID-19 является *Aspergillus spp*. В связи расхождением в определениях и диагностических критериях, а также из-за неспецифических клинических проявлений, ассоциированный с COVID-19 легочной аспергиллез представляет затруднения как в диагностическом плане, так и с точки зрения ведения таких больных.

Ключевые слова: аспергиллус, грибковая инфекция, аспергиллез, SARS-CoV-2.

Introducere. Infecţiile fungice invazive sunt printre cauzele frecvente de mortalitate și morbiditate la pacienţii imunocompromiși. Căile aeriene ale omului sunt expuse constant la diverse specii de *Aspergillus*, cu inhalarea zilnică a sute de spori. Aceștia sunt inofensivi, de regulă, pentru o gazdă imunocompetentă [1].

Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* sunt numite aspergiloze.

În funcție de statutul imun al gazdei se pot dezvolta variate forme ale aspergilozei: (1) aspergiloza bronhopulmonară alergică ca urmare a unui răspuns imun exagerat, (2) aspergiloză pulmonară cronică (3) aspergiloza pulmonară acută invazivă (API) [2, 3].

Evaluarea infecțiilor asociate în perioada spitalizării pacienților cu SARS-CoV-2 a identificat o pondere importantă a infecțiilor fungice, în special, în rândul pacienților cu pneumonii severe necesitând spitalizare în secțiile de terapie intensivă. Printre infecțiile fungice raportate cel mai frecvent au fost cele cu *Aspergillus spp., Candida, Cryptoccocus, Mucorales* [4-6].

Incidența aspergilozei pulmonare asociate COVID-19 (APAC) în studiile publicate variază de la 19% [4, 7] la 33% [8] dintre toți pacienții internați în departamentele de terapie intensivă. În mai multe studii și serii de cazuri din Europa (Franța, Germania, Belgia) au fost raportat rate ridicate de APAC (20 -35%) în cazurile COVID-19 cu SDRA (sindromul de detresă respiratorie a adultului), fiind demonstrată și o creșterea a mortalității la asocierea infecției fungice invazive (16% – 25 %) [9-11].

Neutropenia îndelungată (< 500 *celule/mm3* pentru >10 zile), transplantul de organe (în speci-

al transplantul de plămâni și transplantul de celule stem hematopoietice), tratamentul cu glucocorticoizi de lungă durată (>3 săptămâni), malignitățile hematologice (leucemie), chimioterapia, SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite), bolile granulomatoase cronice sunt printre factorii de risc care pot contribui la dezvoltarea aspergilozei pulmonare invazive (API) [12].

Analiza loturilor de pacienți care au dezvoltat APAC nu a determinat prezența comorbidităților identificate ca și factori de risc pentru API, dar a evidențiat perioade îndelungate de administrare a glucocorticoizilor sistemici la un număr mare de pacienți (46%) [13-15].

Pneumonia virală crește susceptibilitatea pacienților la suprainfecții bacteriene și fungice, inclusiv aspergiloza pulmonară invazivă [14]. Virușii cauzează leziuni directe ale epiteliului bronșic, scad activitatea mucociliară și micșorează funcția fagocitară a macrofagelor alveolare, creând condiții favorabile pentru suprainfecții [16].

Dintre speciile genului *Aspergillus* cel mai frecvent a fost întâlnit *Aspergillus fumigatus,* urmat de *Aspergillus flavus* și apoi *Aspergillus terreus* [4].

Patogenia APAC este incomplet elucidată. Dezvoltarea API în asociere cu infecția COVID-19 este rezultatul interacțiunii dintre gazdă, agentul patogen și factorii de mediu. Un rol important în apărarea fungică deține imunitatea înnăscută la nivelul barierei epiteliale și a fagocitelor (în principal macrofagele alveolare și neutrofilele) [3]. Leziunile pulmonare în cadrul infecției cu SARS-CoV-2 complicată cu pneumonie și SDRA cu necesitatea ventilației invazive sau non-invazive favorizează dezvoltarea hifelor, cu secreția enzimelor proteolitice, eliberarea de citokine proinflamatorii, ulterior determinând invazia țesutului pulmonar și vaselor sanguine [15].

Căile aeriene la om sunt expuse constant la diverse specii de *Aspergillus*, cu inhalare zilnică a sute de spori. Răspunsul imun la infecția fungică este inițiat prin recunoașterea modelelor moleculare asociate patogenilor (PAMPs) din peretele fungic prin receptorii de recunoaștere a modelului (PRRs), în special, cele din familia receptorului lectinic de tip C (CLR, de exemplu, dectina-1) aflați pe suprafața sistemului imun înnăscut (ca de exemplu, celulele dendritice și macrofage). Receptorii Toll-*like* de tip 2, 4, și 9, precum și receptorii complementului de tip 3 (CR3), de asemenea sunt implicați în răspunsul imun la infecția fungică.

Atunci când PRRs se leagă de fungi are loc transducția semnalului prin capătul intracelular sau moleculele asociate, fapt ce rezultă în fagocitoză, sporirea producției de ROS și stimularea imunității adaptive. Răspunsul imun adaptiv la fungi nu este complet elucidat, dar se consideră că LT CD4, sporind producția de IFN-□ (Th1) sau de IL-17, asigură protecția antifungică prin sporirea în mod natural a eficienței fagocitelor.

Recunoașterea de către CR3 a complementului fixat pe beta-glucanii peretelui celular al fungilor va activa complementul și va induce fagocitoza cu distrugerea levurilor. Defectele apărute la nivelul oricărei dintre componentele menționate ale sistemului imun înnăscut (PRRs, neutrofile, complement), inclusiv în timpul imunosupresiei sistemice, vor favoriza dezvoltarea infecțiilor fungice [3].

Răspunsul imun antiviral declanșat în cadrul COVID-19 este unul complex, care duce la un spectru larg de prezentări clinice [7]. Interleukina (IL)-10 are rol cheie în reglarea răspunsului celular și este implicată în patogenia mai multor boli infecțioase. În cadrul pandemiei gripale (H1N1) nivelul crescut al IL-10 și IL-6 a fost identificat ca și factor de risc pentru o evoluție nefavorabilă a infecției virale și complicațiilor acesteia [4]. Studiile de laborator pe șoareci au demonstrat că răspunsul imun antiviral, cu creșterea nivelului de IL-10 este un factor predispozant pentru dezvoltarea aspergilozei invazive. În cadrul pacienților cu forme grave de COVID-19 s-a înregistrat o creștere semnificativă a chemokinelor și citokinelor proinflamatorii cum ar fi (TNF-alfa, IL-6, IL-10) și a monocitelor chemoatractante. Nivelul crescut al citokinelor poate fi o cauză de letalitate a pacienților cu COVID-19. La pacienții cu forme severe de COVID-19 și nivel crescut al citokinelor inflamatorii postmortem au fost identificate infiltrații interstițiale cu macrofage, monocite și necrotizarea țesuturilor pulmonar și miocardic. IL-6 este o citokină multifuncțională, care poate avea un rol important în rezolvarea infecției fungice cu *Aspergillus,* fiind observat un nivel sporit al acesteia, în special la pacienții recuperați după suportarea infecției cu *A. fumigatus* [4]. Majorarea IL-6 la pacienții COVID-19 pozitivi, spitalizați în secțiile de terapie intensivă, duce la creșterea permeabilității vasculare, SDRA, aritmii cardiace, reducerea contractilității miocardului. Asocierea tratamentului imunomodulator ar putea avea un rol benefic la pacienții cu COVID-19, fiind aprobată utilizarea anticorpilor monoclonali anti-IL-6, de tipul tocilizumab în tratamentul pacienților cu pneumonie virală cauzată de SARS-Co-V-2, SDRA și furtună citokinică cu nivel crescut al IL-6 [4].

Dezvoltarea rapidă a APAC în primele zile de spitalizare în secțiile de terapie intensivă este similară cu asocierea aspergilozei pulmonare la pneumoniile virale cauzate de virusul gripal [17]. Printre factorii predispozanți pentru dezvoltarea APAC la pacienții

cu infecție SARS-CoV-2 sunt menționați leziunile pulmonare preexistente din boli pulmonare cronice, leziuni pulmonare severe și extinse determinate de virus, utilizarea corticosteroizilor sistemici timp îndelungat, în special la pacienții cu SDRA, antibioticoterapia de spectru larg și tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-IL-6-receptor [7, 11].

Aspergiloza pulmonară asociată bolii COVID-19 este definită ca aspergiloză pulmonară invazivă dezvoltată în proximitatea temporală a unei infecții precedente cu SARS-CoV-2. În special, pacienții cu manifestări clinice sugestive pentru COVID-19, confirmat prin test PCR pozitiv și care prezintă insuficiență respiratorie cu necesitatea tratamentului în departamentul terapie intensivă, ar trebui să fie considerați cu risc crescut de APAC. Se va suspecta această patologie în următoarele situații: PCR pozitiv pentru SARS-CoV-2 și febră (cel puțin 3 zile), febră persistentă cel puțin 48 h, dureri toracice, revărsat pleural, hemoptizii, progresarea dispneei, extinderea leziunilor pulmonare atribuite infecției virale comparativ cu tabloul imagistic la internare, infiltrate pulmonare caracteristice API (zonă de consolidare cu halou în semilună, noduli, cavități) [6, 14]. A fost propusă clasificarea APAC de către Confederația Europeană de Micologie Medicală [14], incluzând criterii imagistice, endoscopice, imunologice și bacteriologice (*tabelul 1*).

Un algoritm de diagnostic al APAC este încă în faza de elaborare, fiind necesare mai multe studii bazate pe dovezi [11].

Confirmarea aspergilozei pulmonare invazive se va efectua prin microscopia și examenul bacteriologic al sputei, aspiratului bronșic/traheal, examen histopatologic, determinarea antigenului seric *Aspergillus* (galactomannan), deși studiile au demonstrat o sensibilitate scăzută (20%) în APAC comparativ cu 65 % în aspergiloza pulmonară invazivă asociată gripei [14], PCR (reacție de polimerizare în lanț) din lavaj bronhoalveolar, (1-3)-beta-D-Glucan seric [15, 18].

Până în prezent, bronhoscopia diagnostică la pacienții cu COVID-19 a avut un rol minor datorită riscului de a genera aerosoli și a transmite infecția virală, dar ar fi recomandată în cazul suspiciunii de APAC. Bronhoscopia permite vizualizarea aspectului mucoasei traheii și bronhiilor cu identificarea leziu-

Tabelul 1

Clasificare aspergilozei pulmonare asociată cu Covid-19

	Gazdă	Criterii imagistice/ endoscopice	Criterii imunologice, bacteriologice
Traheobronșită aspergilară sau alte forme de aspergiloză pulmonară	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă		Cel puțin un criteriu: detectarea histopatologică sau microscopică a hifelor fungice, care prezintă o creștere invazivă cu leziuni tisulare asociate; sau aspergilus identificat prin cultură sau microscopie sau histologie sau PCR obținut din aspirație bronșică sau biopsie a țesutului pulmonar
Traheobronșită aspergilară (probabilă)	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă	Traheobronșită, exprimată prin ulcerație traheobronșică, noduli, pseudomembrane sau plăci vizualizate endoscopic	Cel puțin un criteriu: detectarea microscopică a fungilor în lavaj bronhoalveolar (LAB); cultură din LAB sau PCR pozitiv; galactomannan (GM) seric > 0,5; sau galactomannan din LAB ≥1
Alte forme de aspergiloză pulmonară (probabile)	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă	Tomografic: leziuni pulmonare infiltrative, sau cavitare (nu sunt atribuite unei alte cauze)	Cel puțin un criteriu: detectarea microscopică a fungilor în LAB; cultură din LAB sau PCR pozitiv; GM seric > 0,5; sau GM din LAB ≥1; două sau mai multe teste serologice PCR *Aspergillus* pozitive; PCR pozitiv în LAB; sau PCR pozitiv în ser și un singur PCR pozitiv în LAB
Alte forme de aspergiloză pulmonară (posibile)	Pacient cu COVID-19 care necesită tratament în terapie intensivă	Tomografic: leziuni pulmonare infiltrative, sau cavitare (nu sunt atribuite unei alte cauze)	Cel puțin un criteriu: detectarea microscopică sau bacteriologică a fungilor în aspirat traheal; GM din aspirat traheal > 4,5; GM din aspirat traheal > 1,2 de două ori sau mai mult; sau GM din aspirat traheal > 1,2 plus un PCR din aspirat traheal pozitiv

nilor caracteristice pentru traheobronșita aspergilară, prelevarea aspiratului bronșic pentru examen microscopic și micologic [14].

Leziunile imagistice descrise la pacienții cu APAC au fost foarte variate (leziuni interstițiale exprimate prin îngroșări peribronhovasculare, arii extinse de opacități tip sticlă mată însoțite sau nu de consolidări pulmonare, imagine în aspect de piatră de pavaj, semnul haloului inversat, noduli pulmonari multipli, modificări chistice). Cazurile de APAC nu pot fi diagnosticate doar în baza leziunilor imagistice, deseori fiind dificil a diferenția cui se atribuie aceste leziuni, izolat infecțiilor fungice, sau și celor virale, bacteriene [12, 19].

Voriconazolul este medicamentul de primă intenție în tratamentul APAC**,** însă datorită hepatotoxicității, neurotoxicității și interacțiunii cu alte medicamente impune anumite limite de utilizare. Fiind metabolizat prin intermediul citocromului P450 cu subfamiliie 2C19, 2C9 și 3A4 (proteine enzimatice), voriconazolul se numară printre preparatele cu cele mai frecvente interacțiuni medicamentoase în secțiile de terapie intensivă. Ca și terapie alternativă este isavuconazolul și amphotericina B. Comparativ cu voriconazolul, isavocunazolul are un profil farmacocinetic mai bun și mai puține reacții adverse [7].

Echinocandinele au o toleranță bună și mai puțin interacționează cu alte medicamente, acționând ca și inhibor al sintezei de (1-3)-beta-D-Glucan (de către o enzimă din componența peretelui celular al fungului) [6, 11]. Preparate antifungice care pot deveni alternativă terapeutică sunt fosmanogepix și olorofim, fiind mai inofensive comparativ cu voriconazolul [14].

Vigilența sporită și diagnosticarea precoce a APAC, de rând cu tratamentul antifungic adecvat, pot contribui la scăderea ratei mortalității pacienților cu infecția SARS-CoV-2 și aspergiloza pulmonară. Sunt necesare studii suplimentare privind APAC pentru a elucida rolul factorilor gazdă, răspunsului imun la infecțiile fungice, diferențierea fenotipurilor bolii și pentru a realiza un algoritm optim de diagnostic și tratament.

Bibliografie

1. Chotirmall, S.H., et al., *Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response.* Biomed Res Int, 2013. 2013: p. 723129.
2. Kosmidis, C. and D.W. Denning, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis.* Thorax, 2015. 70(3): p. 270-7.
3. Botnaru V., Brocovschii V., Cemîrtan S., *Elemente de imunologie*. 2020. 182-184.
4. Lai, C.-C. and W.-L. Yu, *COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review.* Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2021. 54(1): p. 46-53.
5. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* The Lancet, 2020. 395(10223): p. 507-513.
6. Koehler, P., et al., *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis.* Mycoses, 2020. 63(6): p. 528-534.
7. van Arkel, A.L.E., et al., *COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2020. 202(1): p. 132-135.
8. Alanio, A., et al., *Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19.* The Lancet Respiratory Medicine, 2020. 8(6): p. e48-e49.
9. White, P.L., et al., *A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU.* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020: p. ciaa1298.
10. Koehler, P., et al., *Baseline predictors influencing the prognosis of invasive aspergillosis in adults.* Mycoses, 2019. 62(8): p. 651-658.
11. Arastehfar, A., et al., *COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment.* Journal of fungi (Basel, Switzerland), 2020. 6(2): p. 91.
12. Mohamed, A., T.R. Rogers, and A.F. Talento, *COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges.* J Fungi (Basel), 2020. 6(3).
13. Bruno, G., C. Fabrizio, and G.B. Buccoliero, *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: adding insult to injury.* The Lancet. Microbe, 2020. 1(3): p. e106-e106.
14. Koehler, P., et al., *Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance.* The Lancet Infectious Diseases.
15. Apostolopoulou, A., et al., *Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature.* Diagnostics, 2020. 10(10): p. 807.
16. Botnaru V., R.D., *Pneumoniile.* 2010: p. 350.
17. Schauwvlieghe, A., et al., *Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study.* Lancet Respir Med, 2018. 6(10): p. 782-792.
18. Marr, K.A., et al., *Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease.* Emerging infectious diseases, 2021. 27(1): p. 18-25.
19. Prattes, J., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU – A case report.* Medical Mycology Case Reports, 2021. 31: p. 2-5.

CZU: 616.131-005.6/.7-07:616.12-073.43
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.35

VALOAREA ECOCARDIOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU TROMBOEMBOLIE PULMONARĂ ACUTĂ

Tatiana CUZOR, dr. în șt. med., **Nadejda DIACONU**, dr. în șt. med., conf. univ.

IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, R. Moldova

e-mail: tts64@yahoo.com

Rezumat

Tromboembolismul pulmonar (TEP) rămâne boală fatală, deseori subdiagnosticată la nivelul unității de urgență, care sugerează necesitatea unor abordări alternative, noninvazive de diagnostic rapid. Rolul ecocardiografiei în tromboembolia pulmonară acută rămâne incomplet definit. Ecocardiografia nu poate diagnostica în mod fiabil EP acută și nu îmbunătățește prognosticul pacienților cu PE acută cu risc scăzut, cărora le lipsesc alte caracteristici clinice ale disfuncției ventriculului drept (VD). Cu toate acestea, ecocardiografia și dopplerografia sistemului venos poate furniza informația suplimentară la pacienții cu risc înalt și poate ajuta la diferențierea disfuncției cronice a VD de cea acută. Predictorii ecocardiografici specifici ai disfuncției VD au potențialul de a spori prognosticul la pacienți cu risc înalt de TEP, fapt abordat desfășurat în acest aricol.

Cuvinte-cheie: embolie pulmonară acută, insuficiența de ventricul drept, ecocardiografia, stratificarea riscului.

Summary. The value of ecocardiographic în diagnostication and management of pacients with acute pulmonary embolism

Pulmonary thromboembolism (TP) remains an underdiagnosed fatal disease at the emergency unit that suggests the need for alternative noninvasive approaches to rapid diagnosis. The role of echocardiography in acute pulmonary embolism (EP) remains incompletely defined. Echocardiography cannot reliably diagnose acute EP and does not improve the prognosis of patients with low-risk acute PE, who lack other clinical characteristics of right ventricle dysfunction (VD). However, echocardiography and dopplerography of the venous system may produce additional information in high-risk patients and may help differentiate chronic VD dysfunction. Specific echocardiographic predictors of VD dysfunction have the potential to increase prognosis in patients at high risk of TP.

Key-words: acut pulmonary embolism, right ventricle failure, risc stratification, echocardiography.

Резюме. Значение эхокардиографии в диагностике и ведении пациентов с острой тромбоэмболией легких.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЕЛА) остается часто недиагностированным заболеванием в условиях отделения неотложной терапии, что свидетельствует об альтернативных неинвазивных подходах к быстрой диагностике. Эхокардиография не всегда может достоверно диагностировать острую ТЕЛА и не всегда может оценить прогноз пациентов с заболеваниями, у которых нет других клинических характеристик дисфункции правого желудочка (ПЖ). Тем не менее, эхокардиография и допплерография венозной системы могут предоставить дополнительную информацию для лечения пациентов с высокими и средними заболеваниями и помочь дифференцировать хроническую дисфункцию ПЖ. Специфические предикторы дисфункции ПЖ высокий потенциал для оценки раннего прогноза у пакие. Представленная статья является частью литературного обзора исследовательского проекта № 20.80009.8007.28.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия, правый желудочек, стратификация риска, эхокардиография.

Introducere. Trombembolismul pulmonar (TEP) reprezintă condiția clinică ce rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor lor. Trombii pot migra de la nivelul venelor profunde periferice, din cavitățile drepte ale cordului, sau mai rar, se pot forma în situ.

În general, TEP reprezintă o cauză majoră de mortalitate, morbiditate și spitalizare în Europa. Embolia pulmonară este a treia cauză principală a bolilor cardiovasculare după boli coronariene și a accidentului vascular cerebral, cu o incidență anuală totală de 100-200 cazuri la 100 000 de locuitori [1,2].

Deoarece EP este, în cele mai multe cazuri, consecința trombozei venelor profunde (TVP), cea mai mare parte a datelor existente cu privire la epidemiologia sa, factorii de risc și istoria naturală sunt derivate din studii care au examinat tromboza venoasă în ansamblu. Într-o metaanaliză a studiilor clinice din

1939 până în 2000, EP diagnosticat postmortem a variat între 9% și 28%, cu excepția unui studiu, care a raportat incidența la 55%. Datele statistice estimează că de la 300.000 până la 600.000 de persoane sunt afectate anual de EP sau tromboză venoasă profundă (TVP), deși numărul precis de cazuri este necunoscut[2].

Aproximativ jumătate din evenimente de TEP sunt diagnosticate la nivelul departamentului de urgență [2,3]. Dispneea, durerea toracică și sincopa sunt simptome clinice cheie care pot sugera un diagnostic, dar aceste simptome sunt absente la pacienții sedați și ventilați mecanic [3, 4]. În ultimul ghid al Societății Europene de Cardiologie (2019) (SEC) despre managementul TEP – *„TEP confirmat”* este definit ca TEP cu o probabilitate suficient de înaltă întrucât să indice necesitatea unui tratament specific a TEP, în timp ce *„TEP infirmat”* este definit ca TEP cu probabilitatea suficient de redusă, întrucât să justifice neaplicarea tratamentului specific al EP cu un risc acceptabil de scăzut [2,5].

Evaluarea ecocardiografică a TEP. După evaluarea simptomelor de prezentare a pacientului și a examinării fizice în unitatea de urgență, următorul pas este alegerea imaginii diagnostice. Standardul de aur în evaluarea pacienților cu TEP este utilizarea angiografiei pulmonare prin tomografie computerizată (CTPA), îndeosebi pentru confirmarea diagnosticului precoce în cazurile suspectate. Dar examinarea prin angio-CT este des dificil de realizat din cauza stării grave, hemodinamici instabile și stării de șoc a pacienților cu TEP acută [4, 5].

Conform orientărilor SEC, efectuarea ecocardiografiei în rândul pacienților hemodinamic instabili are o recomandare de clasă I. Rolul ecocardiografiei transtoracice (ETT) a fost validată pentru stratificarea riscului precoce și determinarea strategii de management în rândul pacienților cu TEP acută [2, 5].

Ecocardiografia transtoracică permite evaluarea dimensiunii și funcției ventriculare dreapta și stânga, mișcarea regională a peretelui, disfuncției valvulare, semnelor de suprasolicitare din partea cavităților drepte, vizualizarea trombozei și evaluarea neinvazivă a presiunilor în camerele drepte sau stângi ale cordului. Prezența disfuncției VD identifică pacienții cu un prognostic nefavorabil și se află în concordanță cu prezența unor defecte de perfuzie pulmonară mai mari [6]. La pacienții cu EP non-masivă, prezența afectării contractilității VD are un prognostic nefavorabil și este asociată cu o mortalitate intraspitalicească mai înaltă [5]. Bikdeli și autorii au evaluat 1035 de pacienți cu EP hemodinamic stabili din Registrul Internațional de Embolie Pulmonară Cooperativă care au avut ETT efectuată în primele 24 de ore de la diagnostic și au constatat că prezența hipokineziei VD a fost atât frecventă (39,1% din toate cazurile), cât și predictivă mortalității la 30 de zile [5, 6].

Principalii parametri ecocardiografici, care trebuie urmăriți la momentul internării în unitatea de urgență sunt: semnele de suprasolicitare a cordului drept, și anume: a-/hipokinezie de VD, creșterea dimensiunii VD, raportul VD/VS peste1; mișcarea paradoxală a SIV, prezența și gradul regurgitării tricuspidiene, prezența trombilor la nivelul AD și a colapsului inspirator al venei cave inferioare (VCI), parametrii presiunii sistolice maximale și medii în artera pulmonară (AP) și dimensiunea trunchiului AP. Grație disponibilității ușoare, costurilor scăzute și lipsa riscului de complicații, ETT se utilizează în primul rând ca un instrument în ghidarea terapiei la pacienții cu TEP acută, și pentru reevaluarea modificărilor funcției VD și/sau presiunilor în artera pulmonară, inclusiv după tromboliză sistemică și trombectomie [7].

Suspiciunea de EP cu risc înalt este o condiție amenințătoare de viață, la pacienții care se prezintă cu șoc sau hipotensiune. În cazurile cu probabilitatea clinică înaltă de TEP diagnosticul diferențial include: disfuncția valvulară acută, tamponada cardiacă, sindromele coronariene acute și disecția de aortă. Investigația inițială cea mai utilă în această situație este ETT efectuată la patul bolnavului, care va aduce dovezile hipertensiunii pulmonare acute și ale disfuncției de VD. La un pacient cu instabilitate hemodinamică marcată, evidențierea ecocardiografică a disfuncției de VD este suficientă pentru a recurge la reperfuzie imediată, fără alte teste suplimentare. Această decizie poate fi întărită de vizualizarea trombilor la nivelul cavităților drepte a cordului [7]. Investigațile la patul bolnavului includ și ecografia transesofagiană, care dacă este disponibilă, poate permite vizualizarea directă a trombilor la nivelul arterei pulmonare și a ramificațiilor sale principale și ecografia venoasă prin compresie care poate detecta TVP proximală [1, 2, 6].

Criteriile ecocardiografice de diagnostic al TEP acut diferă de la un trial la altul, dar, în general, se bazează pe identificarea semnelor de suprasolicitare a cordului drept:

- aprecierea dimensiunilor VD (diametrul telediastolic în secțiune parasternală ax lung și apical 4 camere, aria telediastolică și aria telesistolică a VD),
- raportul diametrului transversal din secțiune apicală: VD/VS>1;
- gradul de regurgitare tricuspidiană cu estimarea PSAP, utilizând formula Bernoulli simplificată, pe baza PSAP, cu clasificare HTP în: ușoară – PSAP 30-44 mm Hg, medie – PSAP 45-70 mm Hg și severă – PSAP >70 mm Hg.

Tabelul 1

Criterii ecocardiografice corespunzătoare diferitor grade de HTP

Picul jetului tricuspidal m/s	Presiune sist. AP,mmHg	Alte semne de HTP	HTP (nivelul de evidența)
≤2.8	≤36	Nu	Puțin probabil (I-B)
≤2.8	≤36	Da	Posibil (IIa-C)
2.9–3.4	37–50	Nu	Posibil (IIa-C)
>3.4	>50	Da/nu	Probabil (I-B)

În consecință, dacă viteza maximă a jetului tricuspid este <2,8 m/ s , diagnosticul de HP este „puțin probabil". În schimb, atunci când viteza maximă a jetului tricuspidian este > 3,4 m/s , diagnosticul de HTP este considerat „probabil". În cazul vitezelor intermediare (2,8-3,4 m/s) HTP este considerată „posibilă" (*tab.1*).

Criteriile propuse de ghidurile recente includ, de asemenea, prezența sau absența altor semne ecocardiografice care sugerează supraîncărcarea presiunii VD (*tab.1*).

- semnul "60x60", care semnifică identificarea unui timp de ascensiune a fluxului sistolic pulmonar scurt (<60ms), asociat unui gradient sistolic tricuspidian între 30-60 mmHg,

- semnul Mc Conell, definit prin deprimarea contractilității peretelui liber al VD;

- timpului de acceleraţie pulmonară (TAP), care este definit ca intervalul dintre debutul ejecţiei în artera pulmonară şi velocitatea sistolică maximă. La persoanele normale, TAP este de 140 msec şi scade progresiv pe măsura agravării HTP. Un TAP mai mic de 70-90 msec corespunde, unei presiuni sistolice pulmonare de peste 70 mm Hg;

- dilatare venei cave inferioare >2,0cm, cu colabare în timpul inspirației < 50%;

- parametrul TAPSE (excursia sistolică a inelului tricuspidian), care reprezintă diferenţa dintre deplasarea maximă a bazei VD în diastolă şi sistolă. TAPSE este un bun indicator al funcţiei sistolice longitudinale a ventriculului drept. Se măsoară TAPSE în secţiunea apical 4 camere, în modul M. Valorile normale ale TAPSE sunt mai mari de 15 mm, iar valori mai mici de 14 mm indică disfuncţia sistolică semnificativă a VD. Există o bună corelaţie între TAPSE şi fracţia de ejecţie a VD, calculată utilizând angiografia radionuclidică [3, 7].

- indicele dopplerului tisular la nivelul inelului tricuspidian, cu aprecierea velocității undei S'. În mod normal, velocitatea undei S este de peste 17 cm/ sec. Apariția disfuncției sistolice pronunțate a VD este marcată de reducerea velocității undei S' sub 11,5 cm/sec, cu o foarte bună corelaţie cu fracția de ejecție a VD sub 45% la angiografia radionuclidică [8]. Datorită unei sensibilități scăzute (60-70%), un examen ECOCG negativ, nu poate exclude existența TEP. Pe de altă parte, se știe că semnele de supraîncărcare sau disfuncție a inimii drepte se pot datora şi altor patologii cardiace sau pulmonare concomitente, în absență unui TEP. Studiile imagistice au prezentat câteva semne cu specificitate mai înaltă a parametrilor ecocardiografici, dintre care: semnul "60x60", timpul de accelerare a fluxului sistolic pulmonar mai scurt (<60ms), asociat cu un gradient tricuspidal sistolic între 30-60 mmHg, sau semnul Mc Conell . Casazza et al, au analizat 161 de pacienți diagnosticați cu TEP şi cu IM de VD; în cazul celor cu TEP, semnul Mc Conell a fost identificat la 70% dintre ei, în timp ce la cei cu IM a fost regăsit la 67%, astfel constatându-se că semnul Mc Conell este specific pentru TEP, doar în absenţa infarctului miocardic de VD [3, 8].

Un studiu recent a demonstrat importanța relației între funcția sistolică a VD și creșterea postsarcinii a VD. Analiză retrospectivă (Pulmonary Embolism Response Team) a evenimentelor de TEP acută pe parcursul anilor 2012 – 2019 a identificat că raportul TAPSE împărțită la presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) poate prezice rezultatele adverse, stratificând riscul în TEP cu risc intermediar. în studiul au fost incluși în total de 627 de pacienți cu TEP acută. Obiectivul principal a fost un deces pe parcursul primilor 7 zile sau deteriorare hemodinamică. Rezultatul tardiv a fost decesul în perioada de 7 – 30 de zile după spitalizare. O valoare limită TAPSE/PASP < 0,4 a fost identificată ca valoare optimă pentru prezicerea rezultatului advers în PE. Raportul TAPSE/ PASP a prezis atât mortalitatea cauzată de 7 și 30 de zile, în timp ce parametrii TAPSE și PSAP separate n-au demonstrat așa valoare (*Figura 2*) [9, 10].

Un studiu european, a analizat 119 cazuri în care s-au identificat trombi la nivelul inimii drepte; aceștia au fost analizați din punct de vedere morfologic, s-a determinat că pacienții cu trombi mobili, subțiri, lungi au prezentat prognostic mai prost comparativ cu cei cu trombi de aspect amorf, slab mobil, cu o rată de dezvoltare a TEP de 89% față de 40%; dintre aceștia rata de deces în prima situație a fost de 42%, în cazul al doilea n-a fost înregistrat nici un deces [2, 5].

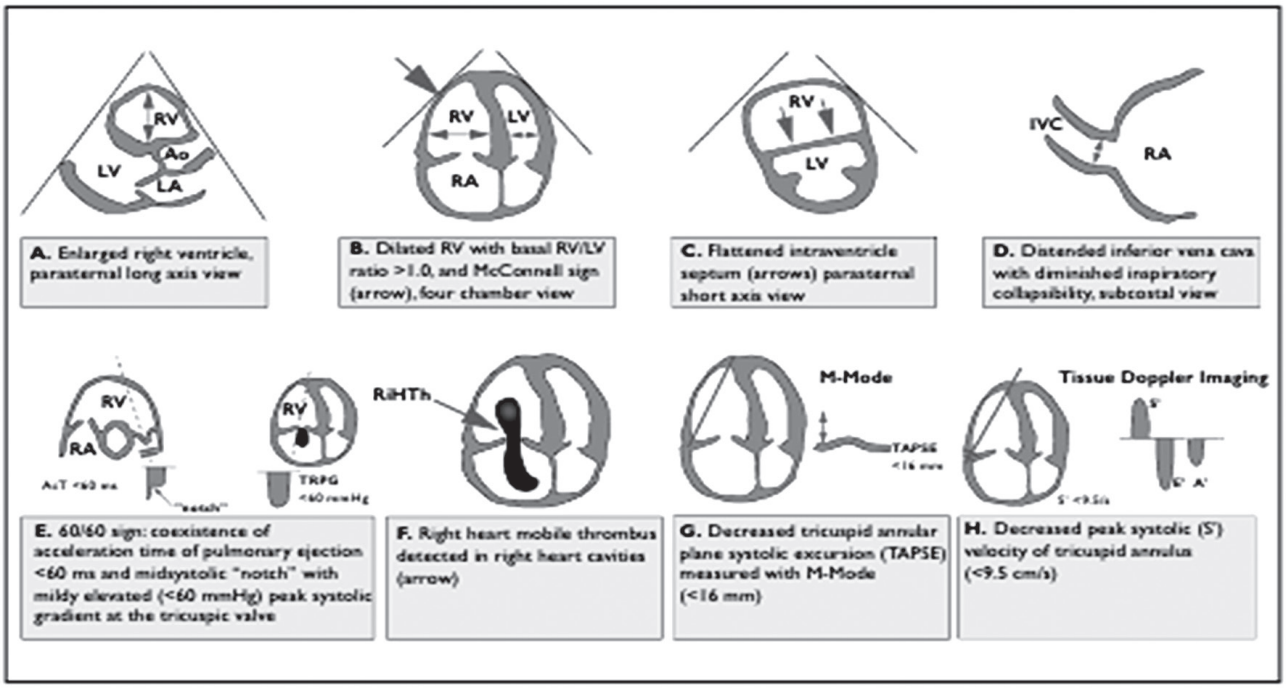


Figura 1. Reprezentarea parametrilor ETT în evaluarea suprasolicitării cu presiunii VD

Trombi mobili la nivelul cavităților drepte sunt detectați prin ecocardiografie transtoracică sau transesofagiană la mai puțin de 4% dintre pacienții neselectați cu TEP, dar prevalența lor poate atinge până la 18% în unitățile de terapie intensivă. Trombi mobili în cavitățile drepte confirmă în esență diagnosticul de EP și prezența lor este asociată cu disfuncție de VD și mortalitate precoce înaltă [9]. Analiza parametrilor ECOCG în evaluare pacienților cu TEP acută este expusă în *figura 1*.

Notă: AcT – timpul de accelerare a jetului în tractul de ejecție VD; Ao – aortă; pic E' – viteza maximă diastolică precoce a inelului tricuspidal prin imagistica Doppler tisular; VCI – vena cava inferioară; LA – atriul stâng; LV – ventriculul stâng; RA – atriumul drept; RHT – trombe inimii drepte; RV – ventriculul

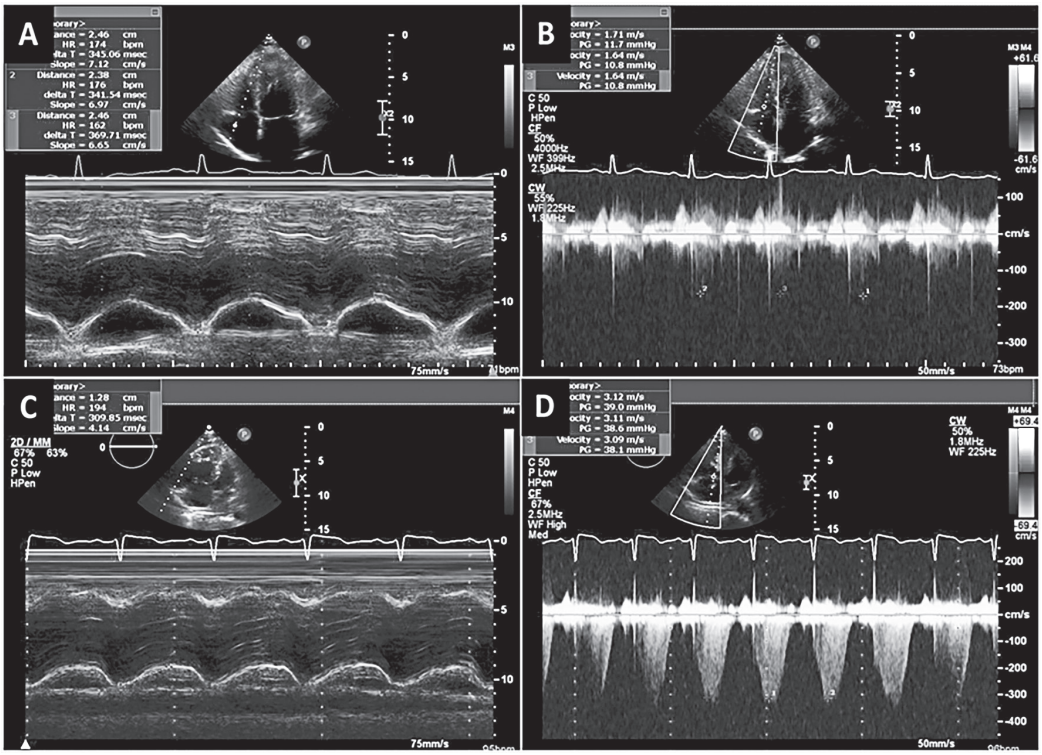


Figura 2. Imagini ECOCG cu raportul TAPSE/PSAP redus și înalt

drept; S' – viteza sistolică maximă a inelului tricuspidal prin imagistica Doppler tisular; GSVT- gradient sistolic a jetului valvei tricuspidale.

Valoarea ecografiei venoase prin compresie. În anumite circumstanțe, ecografia venoasă prin compresie se include în algoritmul diagnostic al suspiciunii de EP. Ecografia venoasă prin compresie identifică TVP la 30-50% dintre pacienții cu EP. Ecografia venoasă cu compresie (UCV) are o sensibilitate >90% și o specificitate de aproximativ 95% pentru TVP simptomatică [12]. În majoritatea cazurilor, TEP provine din TVP a membrelor inferioare.

Tromboza venoasă profundă este întâlnită la 2,6-65% din pacienții cu tromboză venoasă superficială, în timp ce embolia pulmonară simptomatică apare la 0,5-4% de cazuri. La pacienții cu tromboză venoasă superficială trebuie efectuată ecografie pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea extensiei trombului, ca și pentru diagnosticarea unei eventuale TVP concomitente. Într-un studiu care a utilizat venografia, TVP a fost identificată la 70% dintre pacienții cu EP confirmată [12].

TVP debutează de obicei la nivelul gambei. Majoritatea trombilor localizaţi în venele profunde de sub bifurcaţia venei poplitee de regulă se rezolvă spontan, fără a determina simptome. TVP distală se poate extinde în venele poplitee şi femurale. Aproximativ 50% din pacienţii cu TVP proximală simptomatică netratată vor dezvolta EP în decurs de 3 luni. În pofida tratamentului, TVP poate recidiva. Aproximativ 10% din pacienții cu TVP simptomatică dezvoltă sindrom posttrombotic în următorii 5 ani.

Identificarea unei TVP proximale, în cazuri de suspecție de EP, este considerată suficientă pentru a justifica tratamentul anticoagulant fără alte teste suplimentare [12]. Singurul criteriu diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea incompletă a venei poplitea, indicând prezența trombului, în timp ce măsurătorile de flux nu conferă certitudine. Aportul diagnostic al ecografiei venoase prin compresie, în cazul suspiciunii de EP, poate fi în continuare crescut prin efectuarea unei ecografii complete, incluzând venele distale.

Două studii recente au evaluat proporţia pacienţilor suspectaţi de EP cu D-dimeri pozitivi, la care TVP a fost detectată prin ecografie venoasă de compresie completă [13]. Aportul diagnostic al ecografiei venoase complete a fost aproape dublu faţă de cel al ecografiei venoase proximale, dar un procent crescut (26-36%) dintre pacienţii cu TVP distală nu au avut EP la examinarea CT. Dimpotrivă, un rezultat pozitiv al ecografiei proximale prin compresie venoasă are o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru EP, după cum au confirmat datele unui studiu larg, prospectiv, care a urmărit în evoluție 524 de pacienți, examinați atât prin angio-CT, cât și prin ecografie venoasă. Sensibilitatea ecografiei venoase de compresie pentru prezența EP la examinarea CT a fost de 39%, iar specificitatea de 99% [13]. Probabilitatea unei ecografii venoase proximale pozitive la suspecții de EP este mai mare la cei cu semne și simptome legate de patologia venoasă a membrelor inferioare decât la cei asimptomatici.

Pacientul cu simptome și semne de TVP trebuie evaluat, folosind obligatoriu și un scor clinic de probabilitate diagnostică. Dacă probabilitatea clinică de TVP este joasă, se indică efectuarea D-dimerilor. Un scor Wells modificat < 2, combinat cu un rezultat normal al D-dimerilor, exclude diagnosticul de TVP, ne fiind necesare studii imagistice suplimentare. Dacă D-dimerii sunt crescuți, se indică efectuarea ecografiei cu compresie. O probabilitate clinică mare de TVP impune efectuarea ecografiei cu compresie, care poate diagnostica TVP. Totuși, o ecografie normală nu exclude TVP, ci impune efectuarea D-dimerilor. Dacă nivelul D-dimerilor este normal, terapia anticoagulantă poate fi oprită. Dacă cantitatea D-dimerii este crescut, imagistica trebuie repetată în decurs de o săptămână sau mai devreme, dacă simptomele se agravează. TVP distală izolată, care nu a fost inițial identificată, se poate extinde în venele proximale [13].

Concluzii. În ciuda mai multor limitări, ecocardiografia și ecografia venoasa cu compresie au un rol cheie în algoritmul de diagnostic noninvaziv a TEP, cu gestionarea medicală mai precoce. Modificările ecocardiografice utilizate pentru stratificarea riscului la pacienții cu EP se includ: dilatarea VD, creșterea raportului dintre diametrele VD/VS, hipokinezia peretelui liber al VD, creșterea vitezei jetuluide regurgitare tricuspidiană, reducerea indexul TAPSE<16,0mm, diminuarea indexului sistolic tisular a peretelui anterior a VD (S') < 9,5cm/sec sau combinaţii ale acestora. În cazul pacienților stabili hemodinamic, normotensivi, evaluarea ecocardiografică a morfologiei și funcției VD poate fi utilă în stratificarea prognostică. Valoarea prognostică a anumitor parametri ecocardiografici este esențială pentru monitorizarea progresiei HTP și răspunsul pacienților la tratamentul specific. Un raport ecocardiografic dintre evaluarea funcției VD și postsarcină este superior în predicția rezultatului advers în TEP cu risc intermediar. Acest raport (TAPSE/PASP < 0,4) poate îmbunătăți stratificarea riscului și identificarea pacienților care vor suferi o deteriorare pe termen scurt după EP cu risc intermediar. În continuare, trialurile evaluează strategii de diagnostic cât mai facile și mai sigure, care să implice investigaţii cât mai puţin invazive, cu un cost cât mai redus.

Bibliografie

1. Konstantinides S., Torbicki A., et al. *Ghidul european de diagnostic şi tratament al emboliei pulmonare acute (versiunea 2014)* , Romanian Journal of Cardiology Vol. 25, No. 1, 2015

2. Konstantinides S., Meyer G. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society* . European Heart Journal.2020, 41, 603-649.

3. HabibG., Torbicki A. *The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension*. Eur Respir Rev., 2010; 19: 118, 288–299

4. Howard L., *Embolie pulmonară acută.* Clin. Med. (Lond), 2019,5; 19 (3), 243–247.

5. Bikdeli B., Lobo J., Jiménez D. et al. *Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry.* JAHA, 2018;7:142-152.

6. Matei R., Manițiu I. *Rolul investigațiilor imagistice în managementul trombembolismului pulmonar.* Acta Medica Transilvanică, 2013, II, 4,154-156.

7. Corciovă F., Arsenescu – Georgescu C. *Evaluarea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare – corelații cu parametrii hemodinamici.* Revista Societatii de Medicina Interna, 2012,5; 34-39.

8. Brierre G., Blot-Souletie N., Degano B., Tetu L., Bongard V., Carrie D. *New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. European Journal of Echocardiography.* 2010,11, 6, 516–522.

9. Meneveau N., Ider O., Seronde M, Chopard R., et al. *Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism.* European Heart Journal. 2013; 34, 693–701.

10. Lyhne M., Kabrhel C., Giordano N., Andersen A., Nielsen-Kudsk J., Zheng H., Dudzinski D. *The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020, 22, 3, 285–294.

11. Wolde M, Seohne M.,et al.*Prognostic Value of Echocardiographically Assessed Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Embolism.* Arch Intern Med. 2004;164:1685-1689

12. Șandru S., Ciobanu G. *Profilaxia trombembolismului venos.* Protocol clinic național PCN-227, 2015.

13. Diaconu M., Bartoș D. *Diagnosticul trombozei venoase profunde a membrelor inferioare.* Practica Medicala, 2012, VII, 26(2), 103-106.

CZU: 612/614:616-092
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.36

ASPECTE MEDICALE ȘI LEGALE ALE IDENTIFICĂRII PACIENTULUI

Serghei PISARENCO[1], dr. hab. șt. med., **Constantin PISARENCO**[2], dr. în drept,
Constantin MARTÎNIUC[1], dr. hab. șt. med., conf. cercet.,
Mihaela MANEA[1], master în managementul sănătății publice, **Irina VOLOȘCIUC**[1]

[1]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, R. Moldova,
[2]Universitatea Libera Internațională din Moldova, Chișinău, R. Moldova

e-mail: pisarenco.serghei@gmail.com

Rezumat

Scop. Evidențierea aspectelor medicale și legale ale identificării pacientului într-o instituție medicală specializată. *Materiale și metode.* Au fost studiate materialele evaluării de către experți a procesului de identificare a pacientului într-o organizație medicală: acte de reglementare și metodologice; dosarele medicale; date de observare directă a proceselor de activitate medicală, interviuri cu personalul medical și pacienți; literatura specială selectată din bazele de date cu informații medicale. *Rezultate.* S-a stabilit că identificarea pacientului se efectuează în conformitate cu recomandările internaționale; în cadrul reglementărilor naționale actuale. Algoritmul de identificare a pacientului este realizat de toți profesioniștii din domeniul medical la toate etapele îngrijirii medicale. În același timp, au fost observate omisiuni în acțiunile personalului medical, care într-o situație de urgență ar putea provoca o greșeală reală – vătămare neintenționată a **sănătății** pacientului. *Concluzii.* Formarea unei culturi a siguranței pacientului într-o organizație medicală și implementarea unui sistem care asigură o identificare corectă a pacientului ajută la reducerea numărului de erori asociate acesteia și a consecințelor medicale și juridice asociate.

Cuvinte-cheie: activitate medicală, calitate, siguranță, identificarea pacientului, eroare medicală, răspundere juridică.

Summary. Medical and legal aspects of patient identification

Purpose. Highlighting the medical and legal aspects of patient identification in a specialized medical institution. *Materials and methods.* The materials of the expert assessment of the patient identification process in a medical organiza-

tion have been studied: regulatory and methodological acts; medical records; data of direct observation of the processes of medical activity, interviews of medical personnel and patients; special literature selected from medical information databases. *Results.* It has been established that patient identification is carried out in accordance with international recommendations; within the framework of the current national regulations. The patient identification algorithm is performed by all medical professionals at all stages of medical care. At the same time, omissions were noted in the actions of medical personnel, which in an emergency situation could cause a real mistake – unintentional harm to the patient. *Conclusions*. Developing a patient safety culture in a medical organization and implementing a system that ensures correct patient identification helps to reduce the number of errors associated with it and the associated medical and legal consequences.

Key-words: medical practice, quality, safety, patient identification, medical error, legal liability.

Резюме. Медицинские и правовые аспекты идентификации пациента

Цель. Освещение медицинских и правовых аспектов идентификации пациента в специализированном медицинском учреждении. *Материалы и методы.* Изучены материалы экспертной оценки процесса идентификации пациентов в медицинской организации: нормативно-методические акты; медицинская документация; данные прямого наблюдение за процессами медицинской деятельности, опроса медицинского персонала и пациентов; специальная литература, отобранная из баз данных медицинской информации. *Результаты.* Установлено, что идентификация пациента осуществляется в соответствии с международными рекомендациями; в рамках действующих национальных нормативно-правовых актов. Алгоритм идентификации пациента выполняется всеми медицинскими работниками, на всех этапах оказания медицинской помощи. Вместе с тем, в действиях медицинского персонала отмечены упущения, которые в условиях экстренной ситуации могли стать причиной реальной ошибки – непреднамеренного нанесения вреда пациенту. *Выводы.* Формирование в медицинской организации культуры безопасности пациентов и внедрение системы, обеспечивающей правильную идентификацию пациента, позволяет уменьшить количество связанных с ней ошибок и связанных с ними медицинских и правовых последствий.

Ключевые слова: медицинская помощь, качество, безопасность, идентификация пациента, медицинская ошибка, юридическая ответственность.

Introducere. Siguranța pacientului reprezintă principiul de bază a asistenței medicale. În procesul de acordare a asistenței medicale, fiecărei etape îi este caracteristică o anumită nesiguranță. Conform datelor, la nivel mondial, 4 din 10 pacienți pot fi afectați în timpul acordării asistenței medicale primare și ambulatorii. În țările cu venituri mari, unul din 10 pacienți este afectat în timpul acordării medicale în staționar.

Fiecare tip, formă și condiții de acordare a asistenței medicale este însoțită de anumite riscuri pentru pacient. Evenimentele adverse pot apărea în rezultatul diferitor probleme legate de practică, produse, proceduri și sisteme [18].

În țările membre ale *Organisation for Economic Co-operation and Development* 15% din cheltuielile și volumul de lucru din spital reprezintă rezultatul direct al evenimentelor nedorite. În același timp, prejudiciile cauzate de o serie de evenimente nedorite pot fi prevenite în 50% cazuri [17].

Îmbunătățirea siguranței pacienților necesită măsuri complexe în cadrul întregului sistem, inclusiv o gamă largă de acțiuni ce ar crește performanța, controlul infecțiilor, utilizarea sigură a medicamentelor, siguranța dispozitivelor medicale, practică clinică și condiții sigure de acordare a asistenței medicale.

Una dintre principalele direcții ale sistemului de siguranță a asistenței medicale este identificarea identității pacienților. Deosebit de importantă este identificarea corectă a pacientului în perioadele cu sarcină crescută a personalului medical, când în procesul de îngrijire a unui pacient este implicat un număr mai mare de persoane (de exemplu, la acordarea asistenței medicale de urgență, precum și în timpul pandemiei).

Identificarea incorectă a identității pacientului poate rezulta cu erori de gravitate diferită, care duc la pierderea sănătății pe termen lung, creșterea cheltuielilor financiare atât a pacientului, cât și a sistemului de sănătate.

Scopul. Evidențierea aspectelor medicale și legale ale identificării pacientului într-o instituția specializată.

Materiale și metode. Au fost studiate materialele evaluării de către experți a procesului de identificare a pacienților în Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (în continuare instituția medicală). Surse de informații: acte normative și metodice (legi, ordine, protocoale *etc.*), documentație medicală (formulare: 003/e, 027/e, 025/e, 081/e, 050/e, 089-1/e, 090/e *etc.*), observare directă a proceselor de activitate medicală, interviuri cu personalul medical și pacienți; literatura specială selectată din baze de date cu informații medicale (*Medline etc.*).

Identificarea reprezintă procesul de determinare a identității pacientului cu informații specifice numai acestuia. Pentru evaluarea prejudiciului identificării greșite a fost utilizat indicele erorii de administrare a medicamentelor NCC MERP [11].

Rezultate și discuții. În instituția medicală a fost elaborat, și de la începutul anului 2021 se implementează un algoritm de identificare a identității pacientului. Algoritmul a fost elaborat pentru siguranța pacientului și excluderea erorilor medicale în timpul efectuării procedurilor de diagnostic și tratament, în corespundere cu recomandările internaționale [17, 18], conform cerințelor obiectivelor internaționale privind siguranța [14]. Aplicarea practică a algoritmului este realizată în cadrul reglementărilor naționale actuale (1-9 și al.).

Analiza documentației medicale (fișe medicale, cartele de ambulatoriu, formulare statistice *etc.*) a 30 de pacienți a demonstrat volumul și exactitatea completării formularelor statistice medicale. Identificarea tuturor pacienților a fost posibilă datorită indicării complete a numelui, prenumelui, *patronimicului (dacă există)* și datei de naștere. În același timp, în 5 (16,7%) cazuri, înregistrările nu au fost efectuate cu o precizie suficientă, dificil de citit *(eroare potențială),* fapt care, în situații de urgență, poate provoca o *eroare reală*.

Urmărirea directă a executării algoritmului de identificare a 15 pacienți în timpul acordării asistenței medicale (la adresarea în instituția medicală, efectuarea procedurilor, în procesul diagnosticului de laborator și instrumental) a identificat abaterea de la algoritm în 2 (13,3%) cazuri: într-un caz, pacientului i s-a adresat o întrebare închisă – ”Sunteți persoana dată?”; în al doilea caz, ca criteriu unic a fost utilizată doar numele pacientului. În ambele cazuri, abaterea de la algoritmul de identificare a fost determinată de cunoașterea insuficientă a acestuia, dar nu s-a soldat cu incidente care să dăuneze pacientului *(eroare potențială).*

Limitarea capacităților și greșelile pot fi atribuite lucrătorului medical, la fel, ca și oricărei altei persoane. Caracteristicile psihofiziologice ale medicului nu corespund întotdeauna cu nivelul de complexitate a sarcinilor (suprasolicitarea, nopți nedormite, suprasarcina). Greșelile pot fi determinate atât de lipsa de experiență, cât și de supraestimarea experienței acumulate și de o scădere a calificării angajatului.

Conform *Healthcare Information and Management Systems*, procentul cazurilor în care personalul medical face greșeli în identificarea pacientului și introduc informații incorecte în documentația medicală, poate ajunge la 8-14%.

În legătură cu aceasta, ar trebui de acordat o atenție deosebită privind creșterea nivelului cunoștințelor personalului medical, respectarea algoritmului de identificare a pacientului și reflectarea corectă a datelor incluse în documentația medicală.

Potrivit *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*, într-un studiu realizat în *Baystate Medical Center* din Springfield (USA), asistentelor medicale li s-a cerut să administreze medicamente intravenoase la 3 simulatori de pacienți. La unul dintre “pacienți”, data nașterii și numărul fișei medicale nu au corespuns cu datele de pe brățara de identificare. Doar 61% dintre asistentele medicale au depistat eroarea de identificare a pacientului, 39% – nu au făcut acest lucru și au introdus pacientului medicamentul greșit. Unele dintre ele nu au verificat deloc identitatea pacientului, în timp ce altele au omis eroarea chiar dacă au efectuat toți pașii necesari [19].

Sondajul a 10 lucrători medicali a relevat un nivel suficient de cunoștințe cu privire la scopul implementării algoritmului de identificare, indicațiilor pentru utilizarea acestuia, metodelor și regulilor de bază de aplicare a algoritmului, precum și consecințele erorilor de identificare a pacienților. Totodată, sondajul a demonstrat că o cauză comună a unor erori potențiale în identificarea pacientului este numele de familie identic sau similar în ortografie sau sunet. Identificarea pacienților cu același nume necesită o ”investigație” mai detaliată a datelor acestora.

La moment, în Republica Moldova, cele mai răspândite nume sunt: Rusu, Ceban, Țurcan, Cebotari, Lungu, Sârbu, Munteanu, Popa, Rotari și Ciobanu. Numele de familie Ceban îl au 21950 persoane, Ciobanu – 19041, Cebanu – 4482, Cioban – 2223 persoane [10].

De asemenea, trebuie remarcat și faptul că sondajul pacienților a dezvăluit nemulțumirea unora dintre ei, în special celor care se află în instituția medicală o perioadă mai îndelungată de timp, datorită necesității de a răspunde la întrebările de identificare adresate de către cadrele medicale.

Rezultatele expertizei indică faptul că algoritmul de identificare a pacientului într-o instituție medicală este realizată de către toți lucrătorii medicali, la toate etapele de acordare a asistenței medicale, cu utilizarea a cel puțin 2 criterii de identificare: numele, prenume, *patronimic (dacă există)* și data nașterii (complete).

Identificarea pacientului se realizează într-o anumită ordine: la adresarea pacientului la registratură sau secția de internare; la internare și externare; la transferul într-o altă secție sau în alt salon al aceleiași secții; la examinarea pacientului de către medicul specialist; anterior unei proceduri invazive și diagnosticului instrumental; la administrarea tratamentului medicamentos *etc.*

Informația obținută în timpul identificării pacientului – răspunsul lui la întrebarea deschisă ”cum se numește și care este data nașterii” – personalul medical o compară cu informația din documentația medicală, iar dacă este necesar (când pacientul se adresea-

ză la registratură, secția de internare) – cu informația din actele de identitate a pacientului.

Personalul medical este informat despre faptul că în toate cazurile de divergență a informației de identificare a pacientului, de imposibilitate a confirmării / stabilirii identității pacientului, toate intervențiile medicale planificate se stopează și se informează șeful unității structurale.

Personalul medical este informat despre faptul că, greșelile în identificarea pacientului pot duce la un tratament incorect, prin urmare, pot provoca pacientului daune fizice sau morale.

Cel mai frecvent erorile de identificare a pacientului au loc în timpul indicării (administrării) tratamentului, intervențiilor chirurgicale urgente, procedurilor de diagnostic etc.

În documentul IHE International sunt clasificate 1329 erori de identificare a pacientului. Din ele 1136 nu au avut consecințe grave, 162 – s-au soldat cu vătămarea integrității corporale în forma ușoară, 28 – vătămare medie și în 3 – vătămare gravă [12].

Dintre 503 conducători din sistemul de sănătate a SUA, intervievați pentru raportul național despre identificarea incorectă a pacienților, pentru anul 2016, 64% au declarat că erorile de identificare a pacienților au loc mai des decât indicatorul raportat de 8-10%. În același raport se menționează că, în mediu, spitalul pierde 17,4 mln USD pe an din cauza refuzurilor de plăți din fondurile de asigurări cauzate de identificarea greșită [13].

Consecințele erorilor de identificare pot fi: luarea deciziilor incorecte cu privire la tactica de tratament bazată pe înregistrările din documentația medicală care se referă la alt pacient; întârzierea începerii tratamentului; intervenții medicale repetate din cauza erorilor de identificare; vătămarea sănătății pacientului; stres suplimentar și consumarea irațională a timpului personalului medical.

Erorile de identificare a pacienților reprezintă o încălcare, care atrage atât o sancțiune disciplinară cu o ulterioară concediere de la locul de muncă, cât și tragerea la răspundere penală a lucrătorului medical.

Erorile comise de lucrătorii medicali în procesul de identificare pot crea pericol pentru viața pacientului, prin urmare, responsabilitatea juridică și-o asumă atât lucrătorul medical, cât și instituția medicală angajatoare.

Urmează să menționăm faptului că, de regulă, infracțiunile cu formă de vinovăție de intenție directă sau indirectă nu se regăsesc în acțiunile lucrătorilor medicali. Erorile medicale depășesc cunoștințele și abilitățile medicinei moderne și, prin urmare, sunt săvîrșite fără vinovăție, deoarece lucrătorul medical nu își dă seama de caracterul prejudiciabil al acțiunii sau inacțiunii sale, nu prevede posibilitatea survenirii urmărilor prejudiciabile şi, conform circumstanțelor cauzei, nici nu trebuia sau nu putea să le prevadă.

Erorile medicale urmează a fi analizate cu scopul prevenirii lor în viitor, astfel de erori ar trebui să fie distinse de infracțiunile care pot fi comise în domeniul activității profesionale şi anume de infracțiunile comise cu intenție (directă sau indirectă) sau prin imprudența (neglijența sau încrederea exagerată).

Însă în dependență de urmările care pot surveni după identificarea incorectă de către personalul medical, și în dependența de forma vinovăției lucrătorul medical poate fi tras la răspundere disciplinară, civilă sau penală.

Sancțiunea disciplinară se aplică de către comisia disciplinară și pot fi diferite, de la avertisment pînă la eliberarea din funcția deținută.

Potrivit răspunderii civile, aici putem sesiza paguba suferită de persoană ca urmare a atingerii aduse drepturilor sale sau ca urmare a provocării unei suferințe morale şi recuperarea prejudiciului.

Conform prevederilor art. 2028 din Codul civil al Republicii Moldova [2], în caz de vătămare a integrității corporale sau de altă vătămare a sănătăţii, autorul prejudiciului are obligația să compenseze persoanei vătămate salariul sau venitul ratat din cauza pierderii sau reducerii capacității de muncă, precum şi cheltuielile suportate în legătură cu vătămarea sănătăţii. Conform art. 2037 din Codul civil, mărimea despăgubirii pentru prejudiciu moral se determină de către instanța de judecată în funcție de caracterul și gravitatea prejudiciului moral cauzat persoanei vătămate, de gradul de vinovăție a autorului prejudiciului, dacă vinovăția este o condiție a răspunderii, și de măsura în care această despăgubire poate aduce satisfacție echitabilă persoanei vătămate.

Răspunderea penală poate surveni în momentul în care personalul medical nu a dat dovadă de îndeplinirea a instrucțiunilor și a metodelor de acordare a asistenței medicale și poartă răspundere pentru vătămările aduse pacienților, conform art. 213 din Codul penal al Republicii Moldova [1] Pentru încălcarea din neglijență a regulilor şi metodelor de acordare a asistenței medicale, legiuitorul stabilește pedeapsa cu închisoare de pînă la 3 ani cu (sau fără) privarea de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate pe un termen de la 2 la 5 ani.

Subliniem că, în conformitate cu prevederile art. 5 din Legea cu privire la drepturile şi responsabilitățile pacientului [4], pacientul are dreptul la: atitudine respectuoasă şi umană din partea prestatorului de servicii de sănătate, indiferent de vîrstă, sex, apartenență etnică, statut socioeconomic, convingeri politice şi religioase; securitate a vieții personale, integritate fizică, psihică şi morală, cu asigurarea discreției în timpul acordării serviciilor de sănătate; atacare, pe cale extrajudiciară şi judiciară, a acțiunilor lucrătorilor medicali şi ale altor prestatori ai serviciilor de sănătate, precum şi a funcționarilor responsabili de

garantarea asistenţei medicale şi a serviciilor aferente în volumul prevăzut de legislaţie; despăgubire a daunelor aduse sănătăţii, conform legislaţiei.

Cheltuielile pentru restabilirea sănătăţii urmează să fie documentate şi prezentate instanţei de judecată. Deşi cuantumul despăgubirilor pentru daune morale şi materiale este evaluat de către victimă, aceasta este stabilită de către instanţă de judecată, luând în considerare circumstanţele în care a fost cauzat prejudiciul, restrângerea posibilităţilor de viaţă familială şi socială, precum şi statutul social al persoanei vătămate.

Complexitatea problemei erorii medicale şi importanţa acesteia necesită o definiţie exactă şi universală, în esenţă medicală şi filosofică, care nu ar fi denaturată în favoarea uneia sau altei poziţii. Drept exemplu, situaţia când unul şi acelaşi fapt va fi considerat de medici ca un accident, de un jurist – ca o greşeală şi de un pacient ca o infracţiune [22].

Este în interesul fiecărui medic, fiecărui asistent medical şi întregii comunităţi medicale să stabilească o definiţie perfectă şi universală a erorii medicale, care va reflecta fiecare situaţie clinică specifică evitând contradicţiile.

Experţii OMS au recunoscut, că erorile în identificare a pacienţilor nu sunt întâmplătoare, ci sunt rezultatul unor deficienţe sistemice în organizarea activităţii instituţiilor medicale. Sistemul ar trebui schimbat pentru a preveni reapariţia erorilor [17].

Identificarea pacientului pare a fi un element simplu în structura complexă a unei instituţii medicale. Cu toate acestea, greşelile din acest proces simplu, deşi sunt adesea inofensive, pot provoca uneori daune sau suferinţă pacienţilor şi familiilor acestora [15].

Pentru asigurarea siguranţei, respectarea drepturilor şi intereselor legitime ale pacientului, pentru evitarea erorilor de identificare şi consecinţele asociate lor, instituţiile medicale vor dezvolta şi implementa un sistem, ce include următoarele componente: standardizarea procesului de identificare a pacientului, prin dezvoltarea unor algoritmi şi instrucţiuni clare pentru identificarea pacientului la toate etapele îngrijirii medicale, în special la internarea pacienţilor în stare inconştientă, fără documente, precum şi a pacienţilor alolingvi; instruirea sistematică supravegheată a angajaţilor privind regulile de identificare; informarea pacienţilor despre necesitatea identificării identităţii lor; înregistrarea erorilor de identificare şi discuţia deschisă a acestora fără o prejudecată acuzatoare; controlul implementării regulilor de identificare şi măsurilor luate pentru a preveni repetarea erorilor.

La etapa actuală, în sistemul medical ia amploare dezvoltarea metodelor de identificare electronică a pacienţilor – brăţări electronice ş.a.. Avantajul acestei tehnologii este posibilitatea introducerii în brăţări a unui volum mare de informaţie codificate despre pacient, inclusiv fotografia acestuia şi fişa medicală electronică. Cu cât mai multe informaţii sunt utilizate la identificarea corectă a pacientului, cu atât este mai mică probabilitatea comiterii greşelii de identificare de către lucrătorul medical. Cu toate acestea, după cum subliniază *National Patient Safety Agency Safer Practice Notice*, utilizarea brăţărilor de identificare nu exclude incidentele şi potenţialele erori dacă respectarea de către personal a ghidurilor de identificare rămâne o problemă [19].

În acest sens, implementarea unui sistem de identificare corectă a pacientului este un instrument eficient pentru îmbunătăţirea siguranţei pacientului într-o instituţie medicală. Deci, conform N.V. Kondratova, implementarea acestui sistem într-o clinică multidisciplinară a redus în trei ani numărul de erori asociate cu identificarea pacientului de la 0,42 la 0,1 la 1000 de zile-pat [21].

Printre principalele bariere ale implementării unui sistem de identificare a pacienţilor într-o instituţie medicală sunt: dificultăţile în schimbarea obiceiurilor personalului pentru a asigura respectarea deplină a standardelor; neînţelegerea de către pacienţi a semnificaţiei identificării identităţii lor; costurile asociate cu implementarea tehnică a procesului de identificare; organizarea diferită a procesului de identificare a pacientului în diferite instituţii medicale; utilizarea premeditată a unei alte identităţi cu scopul obţinerii unei game mai largi de servicii medicale şi în alte scopuri criminale.

Concluzie

Una dintre direcţiile principale ale sistemului de siguranţă a asistenţei medicale este identificarea identităţii pacienţilor. Identificarea pacientului, conform algoritmului, oferă personalului medical informaţii fiabile şi complete. Erorile asociate identificării incorecte a identităţii pacientului, pot fi considerate cele ce duc la pierderea sănătăţii pe termen lung, ce duc la creşterea costurilor financiare, atât pentru pacient, cât şi pentru sistemul de sănătate. Dezvoltarea unei culturi a siguranţei pacientului într-o instituţie medicală şi implementarea unui sistem care asigură o identificare corectă a pacientului poate reduce numărul de erori medicale cât şi consecinţele medicale şi juridice asociate lor.

Bibliografie

1. Cod Nr. 985 din 18.04.2002 Codul penal al Republicii Moldova.

2. Cod Nr. 1107 din 06.06.2002 Codul civil al Republicii Moldova.

3. Lege nr. 1585 din 27.02.1998 cu privire la asigurarea obligatorie de asistenţă medicală.

4. Lege nr. 263 din 27.12.2005 cu privire la drepturile şi responsabilităţile pacientului.

5. Lege nr. 264 din 27.10.2005 cu privire la exercitarea profesiunii de medic.

6. Lege Nr. 411 din 28.03.1995 ocrotirii sănătății.

7. Ordin MS RM nr. 139 din 03.03.2010 Privind asigurarea calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare.

8. Ordin MS RM nr. 426 din 11.05.2012 Privind aprobarea formularelor statistice de evidență medicală primară

9. Ordin MSMPS RM nr. 425 din 20.03.2018 Cu privire la aprobarea Ghidului privind aplicarea procedurii de comunicare și consiliere a pacienților.

10. Agenția Servicii Publice. Portalul Serviciilor Electronice. http://e-services.md/?q=ro/content/verifisa-numarul-de-persoane-cu-acelasi-numeprenume

11. ECRI. ECRI Institute PSO Deep Dive: Patient Identification: Executive Summary. ECRI Inst 2016;20. https://www.ecri.org/Resources/Whitepapers_and_reports/PSO%20Deep%20Dives/Deep%20Dive_PT_ID_2016_exec%20Summary.pdf

12.IHE IT Infrastructure Technical Framework, Volume 1 (ITI TF-1): Integration Profiles, Revision 6.0 Final Text, August 10, 2009. http://www.ihe.net.

13. Imprivita. 2016 National Patient Misidentification Report. Imprivata. http://promos.hcpro.com/pdf/2016-national-report-misidentification-report.pdf.

14. JCI Accreditation Standards for Hospitals: Including Standards for Academic Medical Center Hospitals, 6th edition. JCI, 2017. https://medic.usm.my/anaest/images/JCI6thEd15012017_1.pdf

15. Lamia S. Choudhury, Catherine T Vu. *Patient Identification Errors: A Systems Challenge.* Published January 2020. https://psnet.ahrq.gov/web-mm/patient-identification-errors-systems-challenge

16. National Patient Safety Agency Safer Practice Notice. Wristbands for hospital improves safety. Nov 2005. www.psa. state.pa.us/psa/lib/psa/advisories/v2_s2_sup_advisory_

17. Patient safety. Key facts. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety

18. Patient safety. World Health Organization. https://www.who.int/patientsafety/ru

19. Philip L Henneman, Donald L Fisher, Elizabeth A Henneman et al. *Patient identification errors are common in a simulated setting.* Ann Emerg Med. 2010 Jun;55(6):503-9.

20. Wristbands for hospital inpatients improves safety. National Patient Safety Agency, Safer practice notice 11, 22 November 2005. http://www.npsa.nhs.uk/site/media/documents/1440_Safer_Patient_Identification_SPN.pdf.

21.Кондратова Н.В. *Стандарты идентификации пациента в профильном стационаре.* Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2015; 23 (4): 37-40.

CZU: 616.24-02:616.36-089.819.843
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.37

COMPLICAȚII PULMONARE PRECOCE ÎN PERIOADA POSTTRANSPLANT DE FICAT

Victor PÎRVU, **Angela PELTEC**, conf. univ., dr. în șt. med.,
Adrian HOTINEANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Natalia TARAN**, dr. în șt. med., cercet. șt.,
Grigore IVANCOV, Inesa TOACĂ, **Diana BUGA**, **Cristina PÎRVU**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: vicu_99@mail.ru

Rezumat

Acest subiect subliniază cei mai importanți factori perioperatori care predispun la complicații respiratorii timpurii post-transplant hepatic. În ciuda progreselor înregistrate în tehnicile chirurgicale și managementul anesteziologic, plămînul poate suferi totuși pe parcursul perioadei perioperatorii diferite tipuri de leziuni, cu diferite deficiențe ventilatorii care rezultă și cu rezultate clinice diferite. Incidența, etiologia, caracteristicile fiziopatologice, manifestările clinice, măsurile de prevenire și rezultatele tulburărilor respiratorii postoperatorii în acest cadru sunt, de asemenea, raportate.

Cuvinte-cheie: complicații respiratorii, insuficiență respiratorie postoperatorie, transplant hepatic.

Summary. Early lung complications in the post-transplant period of the liver

This subject underlines the most important perioperative factors that predispose to early post-liver transplant respiratory complications. Despite advances in surgical techniques and anesthesiological management the lung may still suffer throughout the perioperative period from various types of injury, with different ensuing ventilatory impairments, and different clinical outcomes. The incidence, etiology, pathophysiological features, clinical manifestations, preventing measures, and outcomes of post-operative respiratory disorders in this setting are also reported.

Key-words: respiratory complications, Postoperative respiratory failure, Liver transplantation.

Резюме. Ранние респираторные осложнения после трансплантации печени

Этот предмет подчеркиваются наиболее важные периоперационные факторы, предрасполагающие к ранним респираторным осложнениям после трансплантации печени. Несмотря на успехи в хирургических методах и анестезиологическом лечении, легкие все еще могут страдать в течение периоперационного периода от различных типов травм, с различными последующими нарушениями дыхания и разными клиническими исходами. Также сообщается о заболеваемости, этиологии, патофизиологических особенностях, клинических проявлениях, профилактических мерах и исходах послеоперационных респираторных расстройств в этих условиях.

Ключевые слова: респираторные осложнения, послеоперационная дыхательная недостаточность, трансплантация печени.

Introducere. Transplantul de ficat ortotopic (OLT) este în prezent singurul tratament definitiv pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută și ciroză hepatică în stadiu final. Datorită condițiilor clinice preoperatorii în general slabe ale recipientului, a cîmpului chirurgical extins și a timpilor de operare lungi, tulburările respiratorii postoperatorii sunt foarte frecvente după OLT și contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea aferentă, atât în stadiul postoperator acut, cît și pe termen lung. Mai mulți factori sunt implicați în apariția complicațiilor pulmonare postoperatorii (PPC) și multe variabile preoperatorii și intraoperatorii au fost asociate cu diferite grade de severitate a insuficienței respiratorii după OLT.

Deși perfecționarea tehnicilor chirurgicale, profilaxia antimicrobiană, imunosupresia, anestezia și managementul terapiei intensive au modificat cel mai probabil frecvența și spectrul general al tulburărilor respiratorii post-OLT, este încă frecvent întâlnit pentru infiltratele pulmonare, atelectazie, exudate pleurale și alte anomalii radiologice, să fie documentat pe radiografia toracică în orice moment în timpul ședерii pacientului la o unitate de terapie intensivă (UCI). Toate aceste tulburări respiratorii pot afecta complianța pulmonară și schimbul de gaze alveolare și, atunci când sunt severe, pot necesita intubație traheală și ventilație mecanică. În stadiile incipiente după transplant, complicațiile pulmonare pot prelungi timpul de intubație și pot crește riscul de complicații infecțioase sistemice. Ventilația mecanică prelungită din cauza insuficienței respiratorii refractare este un eveniment extrem de morbid, deoarece acest eveniment este un marker al recuperării slabe a recipientului, predispune un recipient la dependența pe termen lung a ventilatorului și prezice complicații suplimentare.

Această revizuire se concentrează pe cei mai comuni factori perioperatori care predispun o persoană la PPC care apar devreme după OLT, împreună cu manifestările clinice ale acestor complicații și contribuția la rezultat. Sunt menționate și principalele strategii pentru prevenirea dezvoltării tulburărilor respiratorii post-OLT.

Factori de risc preoperatori pentru complicații respiratoare post-olt.

Cei mai frecvent identificați factori de risc pentru PPC sunt detaliați în tabel (Tabelul 1) și se referă la vârsta recipientului, severitatea disfuncției hepatice, encefalopatie cirotică, insuficiență renală acută, antecedente de fumat, emfizem, presiune arterială pulmonară sistolică ridicată, hipoxie și sindrom hepatopulmonar. Anomaliile pulmonare preexistente în *sine* pot face, de asemenea, un recipient de transplant hepatic mai vulnerabil la complicațiile pulmonare. Pacienții cu afecțiuni hepatice cronice prezintă tulburări hemodinamice pulmonare regionale, cu diferențe mai mari în tensiunea alveolar-arterială a oxigenului, un tonus vascular pulmonar mai slab și un răspuns vasoconstrictor pulmonar hipoxic slab [1].

Levesque și colab. [2] au raportat că dovezile unui sindrom pulmonar restrictiv preoperator este unul dintre principalii factori de risc pentru PPC. O asociere între descoperirile anormale de spirometrie preoperatorie și o rată mai mare de PPC a fost menționată și de Bozbas și colab. [3].

Relația dintre scorurile Modelului pacienților pentru boala hepatică în stadiul final (MELD) și incidența PPC nu a fost încă clarificată, dar primitorii de transplant hepatic cu scoruri MELD ridicate au adesea o incidență mai mare a revărsatului pleural, o nevoie de mai mult perioperator transfuzii de sânge, un risc mai mare de retenție de lichide, modele pulmonare restrictive severe și atrofie musculară legată de starea nutrițională slabă. Având în vedere această rată mai mare de comorbidități la pacienții cu scoruri MELD mai mari, cazurile de insuficiență respiratorie postoperatorie sau eșec pot fi mai frecvente și ele [4, 5]. Într-un studiu retrospectiv, Huang și colab [6] au constatat că suportul preoperator al ventilatorului, diabetul zaharat, funcția renală afectată și OLT cu grefe de la donatorii decedați au fost cei mai semnificativi predictori preoperatori ai riscului de insuficiență respiratorie postoperatorie (PRF). John și colab. [7] au demonstrat că pacienții care sufereau de diabet zaharat înainte de transplantul hepatic au avut o incidență mai mare de complicații pulmonare după aceea decât pacienții non-diabetici.

Tabelul 1

Factori comuni de risc preoperatori pentru complicații pulmonare post-ortotopice de transplant hepatic :
Vârsta beneficiarului [2, 8]
Sex feminin [5]
Istoria fumatului [3]
Severitatea disfuncției hepatice [2] (clasa Child-Pugh [5], scor MELD [12, 43])
Encefalopatie cirotică
Disfuncție cerebrală [5]
Insuficiență renală acută
Emfizem [3]
Presiune arterială pulmonară sistolică ridicată [3]
Hipoxie, ortodeoxie [3]
Sindromul hepatopulmonar
Anomalii pulmonare preexistente [1]:
Boală cardiopulmonară intrinsecă: boală pulmonară obstructivă cronică, insuficiență cardiacă congestivă, pneumonie, astm
Specific la boli hepatice: asociere cu boli hepatice specifice (deficiență antitripsină alfa-1, ciroză biliară primară), retenție de lichide hipertensiune portală complicantă (ascită, hidrotorax hepatic), anomalii vasculare pulmonare (sindrom hepatopulmonar, hipertensiune portopulară monară)
Dovezi ale unui sindrom pulmonar restrictiv [2]
Descoperiri anormale ale spirometriei [3]
Suport ventilator preoperator [6]
Insuficiență respiratorie preoperatorie severă care necesită ventilație mecanică [8 , 9]
Valoare mai mare a INR [2]
Diabet zaharat preexistent [6, 7]
Afectarea funcției renale [6]
Utilizarea MARS preoperatorie [6]
Sursa de transplant de organe a donatorului decedat [6]

Principalele motive pentru care recipienții de ficat cărora li s-a administrat o grefă de la un donator decedat prezintă un risc mai mare de complicații respiratorii postoperatorii se referă la scorurile MELD mai mari ale acestor receptori, comparativ cu pacienții care au primit grefe de la donatori vii, natura „urgentă" a operației de transplant, și „marginalitatea" mai mare a grefelor cadaverice. Insuficiența respiratorie preoperatorie severă care necesită ventilație mecanică înainte de OLT este unul dintre cele mai grave evenimente care duc la apariția PPC [8, 9], deoarece prezența unui tub endotraheal este un factor bine recunoscut care predispune un individ la tractul respirator inferior complicații infecțioase [10].

Factori de risc intraoperatori pentru complicații respiratoare post-olt.

OLT este o procedură lungă care poate provoca numeroase modificări fiziologice, cum ar fi deranjarea mecanică a peretelui toracic și a diafragmei, anomalii ale presiunii hidrostatice și oncotice, creșteri ale rezistenței vasculare pulmonare și ale presiunii arterelor pulmonare, permeabilitate vasculară pulmonară anormală și coagulopatii variabile (*Tabel 2*).

Deși administrarea de fluide și produse din sânge este ajustată într-un efort de a asigura stabilitatea hemodinamică și de a corecta anomaliile neprevăzute ale coagulării și sângerările, o pierdere semnificativă de sânge și lichide în timpul OLTx poate fi asociată cu administrarea excesivă de lichide și un echilibru pozitiv al fluidelor. La finalul procedurii de transplant, reduce semnificativ conformitatea respiratorie decât înainte de operație este foarte sugestiv pentru un conținut sporit de apă extravascular pulmonar, așa cum sa demonstrat prin Tallegren et al [11].

Într-un raport al lui Lin și colab [12], un scor MELD ≥ 25 de puncte, un volum de transfuzie intraoperatorie de lichid >10 L și un volum de transfuzie de sânge intraoperator >4 L au fost toți predictori independenți ai riscului de PPC, în timp ce un echilibru fluid de ≤ -300 ml în primele două zile postoperatorii a părut a fi un factor protector. Huang și colab. [6] au descoperit că recipienți OLT care au dezvoltat PRF au avut pierderi de sânge intraoperatorii semnificativ diferite, *adică* mai mulți pacienți din grupul non-PRF au finalizat procedura chirurgicală fără a avea nevoie de transfuzii de sânge. Această diferență a influențat foarte mult rezultatul, pacienții care au dezvoltat PRF rămânând mai mult în terapia intensivă și prezentând rate de morbiditate și mortalitate semnificativ mai mari.

Alte studii clinice au demonstrat că hiperhidratare intraoperatorie este cel mai puternic factor de risc pentru PPC [8–13]. Jiang și colab. [14] au

Tabelul 2

Factori de risc intraoperatori majori și postoperatori comuni pentru complicațiile pulmonare post-ortotopice de transplant hepatic
Factori de risc intraoperatori majori
Procedură chirurgicală [2] (incizie largă [19])
Volumul de transfuzie intraoperatorie de lichide [2 , 8 , 12]
Volumul de transfuzie intraoperatorie de sânge [6 , 12]
Echilibrul lichid perioperator [12]
Retenție intraoperatorie de lichide [14]
Volumele de sângerare intraoperatorie [14]
Factori de risc postoperatori comuni
Administrare excesivă de lichide perioperatorii [2]
Durata postoperatorie a ventilației mecanice [2] (îndepărtarea întârziată a tubului endotraheal [13 , 19])
Insuficiență renală acută postoperatorie [5]
Hipoproteinemie postoperatorie
Debutul insuficienței renale
Funcție miocardică postoperatorie slabă
Paralizia hemidiafragmei drepte [24]
Expunere mai mare la agenți nosocomiali [34]
Declin semnificativ al funcției imune a destinatarului [34]
Complicații chirurgicale [34]
Reintervenții sau necesitatea retransplantării [34]

investigat legătura dintre terapia fluidă intraoperatorie și postoperatorie și PPC precoce, arătând că pacienții cu volume nete de retenție a fluidelor intraoperatorii <5000 ml și volume de sângerare intraoperatorie <800 ml au avut mai puține PPC decât pacienții care au nevoie de mai multă terapie cu fluide. Grupul căruia i s-a administrat mai puțin lichid intraoperator a experimentat o recuperare postoperatorie mai rapidă, cu perioade mai scurte de extubare și stații în terapia intensivă. Sindromul de reperfuzie severă se caracterizează în principal prin hipotensiune prelungită, bradicardie, hiperkaliemie, vasodilatație și hipertensiune pulmonară și poate declanșa, de asemenea, leziuni endoteliale generalizate, rezultând edem pulmonar acut sau sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) [15]. Ischemia-reperfuzia hepatică poate duce la creșterea nivelului mediatorilor inflamatori multipli care devin activi în plămâni. Interacțiunile inflamatorii plămân-ficat și în special activarea factorului nuclear pot fi implicate în patogeneza edemului pulmonar de tip permeabilitate [16, 17]. O susceptibilitate mai mare la edemul pulmonar interstițial poate afecta grav oxigenarea postoperatorie a pacienților, poate agrava livrarea de oxigen către organul nou transplantat și poate crește nevoia de ventilație. Factorii legați de conservare sau grefa, fluidele de conservare potențial contaminate, cantitatea de transfuzie intraoperatorie de sânge, timpii mai mari de ischemie și funcția inițială slabă a grefei sunt alți factori importanți care predispun un individ la infecții postoperatorii care pot implica și căile respiratorii [18, 19].

Factori de risc postoperatori pentru complicații respiratoare post-olt.

Cei mai importanți factori implicați în dezvoltarea PPC după procedura de transplant sunt raportați în tabel (Tabelul 2). După internarea în UTI, efectul rezidual al anestezicelor, necesitatea excesivă de opioide pentru analgezie și aportul ridicat de lichid pot interfera cu înțărcarea pacientului de la un ventilator în diferite moduri. Inspirația profundă inadecvată datorită unei incizii largi și a efectului inhibitor al durerii plăgii asupra tusei și îndepărtării mucusului predispune pacienții la diverse complicații respiratorii [20]. Ca și la alți pacienți supuși unei intervenții chirurgicale abdominale superioare, modificările presiunilor respiratorii și ale anomaliilor de mișcare a peretelui toracic datorate tranziției mușchilor oblici abdominali și a mușchilor rectului și retracția prelungită a hemidiafragmei drepte, care este asociată cu disfuncție diafragmatică, poate avea ca rezultat 50% -60% reducerea capacității vitale și o reducere cu 30% a capacității reziduale funcționale [21].

Sistarea timpurie din ventilația mecanică este un obiectiv primordial pentru un rezultat favorabil, dar disfuncția primară a grefei, necesitatea re-laparotomiei, sindromul de detresă respiratorie, persistența encefalopatiei severe sau problemele emboligenice legate de chirurgie pot întârzia îndepărtarea tubului endotraheal și în mod corespunzător crește riscul de infecții respiratorii [14].

Tabelul 3

Complicații pulmonare majore post-ortotopice de ficat

Complicaţie	Frecvență
Revărsat pleural [4, 8, 12, 30]	32% -47%
Atelectazie [8, 12, 28, 30]	5% -29%
Edem pulmonar [8, 12 - 14, 28, 30]	4% -47%
Sindromul de detresă respiratorie acută [4, 8, 9, 12, 14, 28, 30, 55]	0,8% -42%
Pneumonie [2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 36]	5% -38%

Unul dintre cele mai severe, deși rare, efecte adverse ale transfuziei intraoperatorii masive este leziunea pulmonară acută legată de transfuzie (TRALI), care are potențialul de a provoca edem pulmonar și suferință respiratorie postoperatorie severă. TRALI este deosebit de relevant în îngrijirea pacientului post-OLT, deoarece această leziune poate duce la infiltrate pulmonare, hipoxie și insuficiență respiratorie în timpul sau în decurs de 6 ore după transfuzia de sânge, fără altă cauză aparentă. Conform teoriei „celor două lovituri" despre mecanismul patogen al TRALI, un prim eveniment (de *ex*., sepsis sau traume) ar putea induce activarea endotelială pulmonară, eliberarea citokinelor și „amorsarea neutrofilelor". Expunerea ulterioară la lipide, citokine sau anticorpi asociați cu transfuzie masivă ar determina apoi activarea neutrofilelor aderente și eliberarea mediatorilor inflamatori, ducând astfel la leziuni pulmonare [22, 23]. TRALI și leziunea pulmonară acută (ALI) împărtășesc aceeași cale fiziopatologică și definiție clinică, cu excepția faptului că TRALI este legat temporal și mecanic de transfuzia de sânge sau de componente sanguine. În ambele condiții, permeabilitatea capilară are ca rezultat deplasarea plasmei în spațiul alveolar și provocarea edemului pulmonar [24].

Hipoproteinemia postoperatorie, debutul insuficienței renale și funcția miocardică slabă postoperatorie pot, de asemenea, să stabilească stadiul edemului interstițial, să reducă complianța pulmonară, să sporească efortul de respirație și să prelungească nevoia de ventilație invazivă.

Paralizia hemidiafragmei drepte după OLT este o altă complicație responsabilă pentru dezvoltarea atelectaziei lobului inferior drept. Într-un studiu vechi, McAlister și colab. [25] au constatat că 79% dintre pacienții cu ficat aveau leziuni ale nervului frenic drept și aproximativ jumătate dintre acești pacienți prezentau și paralizie a hemidiafragmei. Conducerea nervului frenic tinde, în general, să se refacă în câteva luni, iar majoritatea pacienților cu leziuni ale nervului frenic și cu creșterea hemidiafragmei drepte dezvoltă rareori disfuncții respiratorii substanțiale sau au nevoie de suport ventilator mecanic mai prelungit [25, 26].Un risc considerabil de respingere acută persistă devreme după OLT, care este asociat cu necesitatea unor niveluri mai ridicate de imunosupresie. Se știe că respingerea acută a alogrefelor care necesită corticosteroizi cu doze mari sau agenți citolitici crește riscul de infecție sistemică, care poate implica și căile respiratorii.

Incidență și caracteristici patologice ale ppc-urilor la pacienții cu transplant hepatic.

Complicațiile pulmonare după OLT pot fi clasificate ca infecțioase și neinfecțioase (Tabelul 3). Deși mai puțin frecvente în primele câteva zile, complicațiile anterioare devin ulterior o cauză importantă a morbidității generale, în timp ce complicațiile neinfecțioase reprezintă cele mai multe probleme timpurii, dar au un impact mai mic asupra rezultatului pacientului [27, 28].

Într-un studiu vechi realizat de grupul Pittsburgh [29], infiltratele pulmonare caracterizate ca edem pulmonar au apărut la 40% dintre pacienți; pneumonie, la 38%; atelectazie, în 10%; și ARDS, în 8%. Dintre cazurile de infiltrate, 48% au avut loc în decurs de 30 de zile de la transplant. În total, 78% din cazurile de infiltrate pulmonare și 87% din cazurile de pneumonie diagnosticate la UCI au implicat pacienți ventilați mecanic. Glanemann și colab. [30] au raportat că 11% dintre pacienții cu transplant hepatic au necesitat suport ventilator din cauza complicațiilor pulmonare, iar 36,1% au trebuit reintubate. Dintre pacienții care au dezvoltat complicații pulmonare și au avut nevoie de reintubare, 44,6% au fost intubați în decurs de 24 de ore după OLT. Hong et al [31] au raportat că infiltratele pulmonare post-OLT timpurii au fost detectate la 68 din 131 de pacienți hepatici (42,7%), cu revărsat pleural la 50 de pacienți (73,5%), pneumonie la 6 (8,8%), atelectazie la 6 8,8%), edem pulmonar în 5 (7,4%) și ARDS în 1 (1,5%). Jiang și colab. [14] au constatat că 29 din 62 de pacienți (46,77%) au avut complicații pulmonare după OLT, inclusiv edem pulmonar (4 cazuri, 13,79%), leziuni pulmonare acute (7 cazuri, 24,14%), pneumonie (14 cazuri, 48,28 %) și ARDS (4 cazuri, 13,79%).

Într-o serie descrisă de Bozbas și colab. [4], complicații pulmonare au fost detectate la 42,1% dintre pacienții cu ficat; pneumonie, în 21,1%; și revărsat pleural pe radiografiile toracice postoperatorii timpurii, la 32,5%. Creșterea hemidiafragmei drepte a fost cea mai frecventă tulburare (25,4%).

În concluzie, numeroși factori perioperatori pot fi responsabili de afectarea funcției respiratorii după OLT. Este de o importanță capitală identificarea corectă a oricăror tulburări pulmonare, deoarece complicațiile infecțioase pulmonare trebuie tratate rapid și efectiv pentru a preveni leziunile pulmonare difuze și evoluția potențială în insuficiență de organ multisistemică.

Bibliografie

1. Aduen JF, Hellinger WC, Kramer DJ, Stapelfeldt WH, Bonatti H, Crook JE, Steers JL, Burger CD. *Spectrum of pneumonia in the current era of liver transplantation and its effect on survival.* Mayo Clin Proc. 2005;80:1303–1306.
2. Afessa B, Gay PC, Plevak DJ, Swensen SJ, Patel HG, Krowka MJ. *Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation.* Mayo Clin Proc. 1993;68:427–434.
3. Alam S, Chan KM. *Noninfectious pulmonary complications after organ transplantation.* Curr Opin Pulm Med. 1996;2:412–418.
4. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388–416.
5. Barrett NA, Kam PC. *Transfusion-related acute lung injury: a literature review.* Anaesthesia. 2006;61:777–785.
6. Bozbas SS, Eyuboglu FO, Ozturk Ergur F, Gullu Arslan N, Sevmis S, Karakayali H, Haberal M. *Pulmonary complications and mortality after liver transplant.* Exp Clin Transplant. 2008;6:264–270.
7. Bozbas SS, Yilmaz EB, Dogrul I, Ergur FO, Savas N, Eyuboglu F, Haberal M. *Preoperative pulmonary evaluation of liver transplant candidates: results from 341 adult patients.* Ann Transplant. 2011;16:88–96.
8. Chen A, Ho YS, Tu YC, Tang HS, Cheng TC. *Diaphragmatic defect as a cause of massive hydrothorax in cirrhosis of liver.* J Clin Gastroenterol. 1988;10:663–666.
9. Christman JW, Sadikot RT, Blackwell TS. *The role of nuclear factor-kappa B in pulmonary diseases.* Chest. 2000;117:1482–1487.
10. Durán FG, Piqueras B, Romero M, Carneros JA, de Diego A, Salcedo M, Santos L, Ferreiroa J, Cos E, Clemente G. *Pulmonary complications following orthotopic liver transplant.* Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:S255–S259.
11. Fallon MB, Abrams GA. *Pulmonary dysfunction in chronic liver disease.* Hepatology. 2000;32:859–865.
12. Fishman JA. *Infection in solid-organ transplant recipients.* N Engl J Med. 2007;357:2601–2614.
13. Ford GT, Rosenal TW, Clergue F, Whitelaw WA. *Respiratory physiology in upper abdominal surgery.* Clin Chest Med. 1993;14:237–252.
14. Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, Schenk R, Stange BJ, Müller AR, Bechstein WO, Falke K, Neuhaus P. *Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation.* J Clin Anesth. 2001;13:377–382.
15. Glanemann M, Langrehr J, Kaisers U, Schenk R, Müller A, Stange B, Neumann U, Bechstein WO, Falke K, Neuhaus P. *Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation.* Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:333–339.
16. González E, Galán J, Villalaín C, Valero JC, Silla I, Rodríguez G. *Risk factors for acute respiratory failure after liver transplantation.* Rev Esp Anestesiol Reanim. 2006;53:75–81.
17. Hong SK, Hwang S, Lee SG, Lee LS, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY. *Pulmonary complications following adult liver transplantation.* Transplant Proc. 2006;38:2979–2981.
18. Huang CT, Lin HC, Chang SC, Lee WC. *Pre-operative risk factors predict post-operative respiratory failure after liver transplantation.* PLoS One. 2011;6:e22689
19. Jiang GQ, Peng MH, Yang DH. *Effect of perioperative fluid therapy on early phase prognosis after liver transplantation.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008;7:367–372.
20. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. Hepatology. 2001;34:889–895.
21. Judson MA, Sahn SA. *The pleural space and organ transplantation*. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:1153–1165.
22. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Honore I, Guignard B, Vibert E, Ichai P, Antoun F, Saliba F, Samuel D. *Pulmonary complications after elective liver transplantation-incidence, risk factors, and outcome.* Transplantation. 2012;94:532–538.
23. Lin YH, Cai ZS, Jiang Y, Lü LZ, Zhang XJ, Cai QC. *Perioperative risk factors for pulmonary complications after liver transplantation.* J Int Med Res. 2010;38:1845–1855.
24. Matuschak GM. *Liver-lung interactions in critical illness*. New Horiz. 1994;2:488–504.
25. McAlister VC, Grant DR, Roy A, Brown WF, Hutton LC, Leasa DJ, Ghent CN, Veitch JE, Wall WJ. *Right phrenic nerve injury in orthotopic liver transplantation.* Transplantation. 1993;55:826–830.
26. Miyata T, Yokoyama I, Todo S, Tzakis A, Selby R, Starzl TE. *Endotoxaemia, pulmonary complications, and thrombocytopenia in liver transplantation.* Lancet. 1989;2:189–191.
27. O'Brien JD, Ettinger NA. *Pulmonary complications of liver transplantation*. Clin Chest Med. 1996;17:99–114.
28. Pirat A, Ozgur S, Torgay A, Candan S, Zeyneloğlu P, Arslan G. *Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients.* Transplant Proc. 2004;36:218–220
29. Romero FA, Razonable RR. *Infections in liver transplant recipients.* World J Hepatol. 2011;3:83–92.

30. Saner FH, Olde Damink SW, Pavlakovic G, van den Broek MA, Rath PM, Sotiropoulos GC, Radtke A, Canbay A, Paul A, Nadalin S, et al. *Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients.* Transplantation. 2008;85:1564–1568.

31. Silliman CC. *The two-event model of transfusion-related acute lung injury.* Crit Care Med. 2006;34:S124–S131.

32. Singh N, Gayowski T, Wagener M, Marino IR, Yu VL. *Pulmonary infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. Changing pattern of microbial etiologies.* Transplantation. 1996;61:396–401.

33. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. *Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the intensive care unit.* Transplantation. 1999;67:1138–1144.

34. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. *Pulmonary edema in patients after liver transplantation.* Liver Transpl. 2000;6:466–470.

35. Tallgren M, Höckerstedt K, Lindgren L. *Respiratory compliance during orthotopic liver transplantation.* Acta Anaesthesiol Scand. 1996;40:760–764.

36. Triulzi DJ. *Transfusion-related acute lung injury: an update.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:497–501.

37. Weiss E, Dahmani S, Bert F, Janny S, Sommacale D, Dondero F, Francoz C, Belghiti J, Mantz J, Paugam-Burtz C. *Early-onset pneumonia after liver transplantation: microbiological findings and therapeutic consequences.* Liver Transpl. 2010;16:1178–1185.

38. Xia D, Yan LN, Xu L, Li B, Zeng Y, Wen TF, Zhao JC, Yang JY, Wang WT, Xu MQ, et al. *Postoperative severe pneumonia in adult liver transplant recipients.* Transplant Proc. 2006;38:2974–2978.

39. Zolfaghari PS, Wyncoll DL. *The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia.* Crit Care. 2011;15:310.

CZU: 616.24-036.12-036.838.001.33
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.38

CU PRIVIRE LA EVALUAREA DIZABILITĂȚII LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ CU UTILIZAREA CLASIFICĂRII INTERNAȚIONALE A FUNCȚIONĂRII, DIZABILITĂȚII ȘI SĂNĂTĂȚII

Diana CONDRAȚCHI, **Serghei PISARENCO**, dr. hab. șt. med.,
Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R.Moldova

e-mail: diana7.7@mail.ru

Rezumat

Scopul: Optimizarea evaluării dizabilității la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu utilizarea Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății. *Material și metode*: Analiza publicațiilor științifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE etc.). *Rezultate și concluzie*: în scopul optimizării abordării dizabilității la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu utilizarea Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF): a fost analizată literatura pe specialitate, selectată din bazele de date medicale (Medline etc.); studiate cu categoriile de incluse în seturile CIF recomandate de OMS și propuse de un număr de autori care le aplică la pacienții cu BPOC și alte boli pulmonare obstructive cronice; a fost reflectată actualitatea problemei, obiectivele nerezolvate, perspectivele cercetărilor științifice ulterioare și relevanța concluziilor acestora pentru sarcinele expertizei medicale și sociale și în reabilitarea pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă.

Cuvinte-cheie: BPOC, categorii ale Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății, expertiză medicală și socială, reabilitare.

Summary. Regarding the disability assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease using International Classification of Functioning, Disability and Health

Purpose: To optimize the assessment of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Material and methods*: Analysis of scientific publications selected from medical information databases (MEDLINE, EMBASE, etc.). *Results and conclusion*: in order to optimize the approach to disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): the literature was analyzed by specialty, selected from medical databases (Medline, etc.); studied with the categories included in the ICF sets recommended by the WHO and proposed by a number

of authors who apply them to patients with COPD and other chronic obstructive pulmonary disease; the topicality of the problem, the unresolved objectives, the perspectives of further scientific research and the relevance of their conclusions for the tasks of medical and social expertise and in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease were reflected.

Key-words: COPD, International Classification of Functioning, Disability and Health categories, medical and social expertise, rehabilitation.

Резюме. К вопросу оценки ограничений жизнедеятельности у больных хронической обструктивной болезнью легких с использованием Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Цель: оптимизировать оценку ограничений жизнедеятельности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья. *Материал и методы*: Анализ научных публикаций, отобранных из баз медицинской информации (MEDLINE, EMBASE и др.). *Результаты и заключение*: С целью оптимизации оценки ограничений жизнедеятельности у больных хронической обструктивной болезнью легких путем использования Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ): проанализирована специальная литература, отобранная из баз данных медицинской информации (Medline и др.); тщательно изучены категории классификации, вошедшие в состав наборов МКФ, рекомендованных ВОЗ и предложенных рядом авторов в работе с пациентами с ХОБЛ и другими хроническими обструктивными заболеваниями легких; показана актуальность проблемы, нерешенные задачи, перспективы научных исследований и востребованность их выводов для нужд медико-социальной экспертизы и реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: ХОБЛ, категории Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья, медико-социальная экспертиза, реабилитация.

Introducere. Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o afecţiune respiratorie frecventă, care poate fi prevenită şi tratată, caracterizată prin persistenţa simptomelor respiratorii şi limitarea persistentă a fluxului de aer, dată de anormalităţi la nivelul căilor aeriene şi/sau alveolare, de obicei cauzate de o expunere semnificativă la particule nocive sau gaze [35]. BPOC este o boală sistemică complexă, care şi actual rămîne subdiagnosticată şi subapreciată [35, 34]. Pacienţii cu BPOC manifestă o variaţie largă de dizabilitate [35]. Reabilitarea pulmonară, ca o parte importantă a tratamentului BPOC are ca scop îmbunătăţirea performanţei la efort fizic şi calităţii vieţii [38].

Scopul. Optimizarea evaluării dizabilităţii la pacienţii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu utilizarea Clasificării Internaţionale a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii.

Material şi metodă. Analiza publicaţiilor ştiinţifice selectate din bazele de date medicale (MEDLINE, EMBASE etc.).

Rezultate şi discuţii. BPOC rămîne a fi o maladie cu povară majoră pe sistemul medical la nivel global. Cheltuielile pentru asistenţă medicală din cauza bolilor respiratorii reprezintă o povară din ce în ce mai mare pentru economiile tuturor naţiunilor [35, 36, 37]. În 2019, în 28 de state membre ale Uniunii Europene, costurile anuale în valoare aproximativă de 380 de miliarde de euro au fost atribuite doar îngrijirii pacienţilor cu boli respiratorii cronice. În aceste cheltuieli sunt incluse costurile pentru asistenţa medicală primară şi pentru spitalizări (cele din urmă estimate la cel puţin 55 miliarde EUR), costurile pentru pierderea capacităţii de muncă (cel puţin 42 miliarde EUR), precum şi ani pierduţi de viaţă pe motiv de dizabilitate, cum ar fi: ani trăiţi cu dizabilitate, ani de viaţă pierduţi din cauza dizabilităţii constituie ca şi cheltuieli cel puţin 280 miliarde EUR [34, 35].

BPOC diferă de celelalte boli respiratorii cronice nu doar prin prevalenţa sa semnificativă, dar şi prin severitatea complicaţiilor şi maladiilor concomitente, asociate ei [35, 37].

Actual BPOC se plasează printre primele trei cauze de deces la nivel mondial, 90% dintre aceste decese apar în ţările cu venituri mici şi medii [34, 35, 36]. La nivel global, se preconizează că sarcina BPOC va creşte în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factorii de risc pentru BPOC şi din cauza îmbătrânirii populaţiei globale [35].

În ultimele două decenii, în ciuda progreselor obţinute în managementul BPOC, incidenţa deceselor asociate BPOC a crescut exponenţial în comparaţie cu o scădere la alte grupuri de maladii (de ex. bolile cardiovasculare). Pacienţii cu BPOC moderată până la severă suferă de dispnee excesivă la efort care este disproporţionată faţă de volumul de activitate realizat, manifestă toleranţă redusă la efort, exacerbări frecvente şi spitalizări recurente. Deşi factorii legaţi de declinul progresiv al activităţii fizice la pacienţii cu BPOC sunt neclare, cauzele sunt multifactoriale, inclusiv aspectele psihologice, comportamentale şi sociale, care toate joacă un rol important în activita-

tea cotidiană a pacientului cu BPOC. Având în vedere natura imprevizibilă a evoluției BPOC, deseori este dificilă cuantificarea gradului limitărilor activităților zilnice ale pacienților cu BPOC. Prin urmare, OMS a elaborat scale validate pentru a determina impactul BPOC asupra activităților zilnice [39].

BPOC este un sindrom clinic eterogen caracterizat printr-o varietate de manifestări concomitente pulmonare și sistemice. Deși limitarea fluxului de aer confirmă prezența obstrucției bronșice ireversibile, cât și stadiul bolii, această nu corelează cu caracteristicile clinice ale bolii sau rezultatele tratamentului. De exemplu, pacienții cu același grad de limitare a fluxului de aer, sau FEV_1, au rezultate clinice variabile, cum ar fi simptome, toleranță la efort fizic, caracteristici radiografice și condiții comorbide. Considerînd o mare variabilitate clinică a acestei boli, impactul major pe sistemul ocrotirii sănătății, savanții au fost în căutare de instrumente pentru a răspunde la multiple întrebări privind starea pacientului din punct de vedere biopsihosocial [18, 39].

BPOC este o cauză majoră de dizabilitate și de afectare a calității vieții [34, 35, 36, 37, 38].

Dizabilitatea în BPOC este un fenomen dificil, iar intervențiile orientate pentru depășirea impactului cauzat de dizabilitate poartă un caracter complex și sistemic și variază în funcție de condiții specifice [26].

Pe glob, pacienții cu BPOC cu dizabilități manifestă rezultate mai reduse în materie de sănătate, activități economice mai scăzute versus persoanele fără dizabilități. Pe de o parte, acestea sunt datorate faptului că persoanele cu dizabilități se confruntă cu bariere care le împiedică accesul la serviciile, care sunt eventual obișnuite pentru persoanele fără dizabilități, cum ar fi asistența medicală, educația, activitate de muncă și transportul, precum și acces la informație. Astfel, reabilitarea și expertiza medico-socială sunt părți componente ale unui proces de îmbunătățire a calității vieții pacienților cu dizabilități.

Din punctul de vedere ale bazelor științifico-teoretice, expertizei medico-sociale și a reabilitării, este importantă interacțiunea concepțiilor de sănătate și a tulburărilor de sănătate. Aceasta interacțiune se reflectă în modelele „medical" și „social" de dizabilitate [3, 4, 5, 10, 17, 20, 22].

Modelul medical al expertizei medico-sociale consideră dizabilitatea ca fiind o problemă personală, provocată direct de o boală, de traumatism, sau alte leziuni, care necesită asistență medicală. Asistența medicală este considerată ca fiind un aspect principal, de aceia îngrijirile medicale, disponibilitatea tratamentului, reabilitarea și calitatea îngrijirilor reprezintă aspecte fundamentale [3, 4, 5, 10, 17, 20, 22]. Modelul social al expertizei medico-sociale privește problema existenței dizabilității ca pe o problemă socială și de integrare în societate. Managementul dizabilității este o problemă de atitudine și se orientează pe schimbări sociale.

Din prisma modelului biopsihosocial al BPOC, doar rezolvarea maladiei sau a oricărui simptom nu este suficientă, este necesară evaluarea consecințelor bolii în ansamblu pentru a aplica recuperare funcțională și socială optimă [29, 30, 31, 32].

Astfel, în comunitatea medicală științifică s-a concluzionat că diagnosticul clinic nu reflectă toată diversitatea asociată cu trăsăturile de personalitate a pacientului. Ultimele decenii se caută instrumente noi pentru aprecierea limitărilor de participare și activitate pentru mai multe grupuri de maladii.

Începînd cu 2001, experții OMS au propus o Clasificare Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF) care oferă descrierea detaliată sub formă de coduri numerice a nivelelor de funcționare a unui pacient în societate și mediu cu considerarea consecințelor bolii, atît a influențelor pozitive și negative a factorilor de mediu, descrise în CIF [27, 28, 49].

CIF reprezintă un instrument de integrare a modelelor medical și social al dizabilității, moment care și îl deosebește de clasificări anterioare utilizate în cadrul expertizei medico-sociale [28, 29].

Integrarea ambelor modele conceptuale (medical și social) se regăsește în Clasificarea Internațională a Deficiențelor, Dizabilității și Insuficienței Sociale (CID) – International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH), aprobată de Organizația Mondială a Sănătății în 1980 ca un instrument de analiză și rezolvare a problemelor legate de sănătatea persoanelor. Acest document a introdus noțiunea de „concept de consecințe a bolilor".

Ca rezultat al „tulburărilor" apărute ca urmare a unei boli (sau traume), subiectul devine limitat în domeniile de activitate, ca urmare, apar tulburări, așa-numite „restricții de viață", astfel boala poartă și un caracter social. Aceste manifestări reflectă dezadaptarea socială, care rezultă din disfuncții și limitări a funcțiilor vitale.

Însă, CID nu permitea abordarea suficientă a rolului mediului social și fizic, atât în modelarea consecințelor bolilor cât și în depășirea lor. Prin urmare, CIF, care a fost aprobată pentru utilizare internațională la cea de-a 54-a Asamblee Mondială a Sănătății din 22 mai 2001, reprezintă o clasificare a componentelor sănătății care permite o determinare obiectivă a stării de sănătate al pacienților și aprecierea pronosticului funcțiilor afectate, precum și evaluarea eficacității măsurilor de reabilitare [2, 4, 5, 13, 15].

CIF aparține „familiei" clasificărilor internaționa-

le elaborate de Organizația Mondială a Sănătății care abordează diferite aspecte ale sănătății și cele asociate sănătății. Această „familie" include CIF, „Clasificarea internațională a bolilor" (CIM-10), „Clasificarea internațională a standardelor educaționale – ISCD"" la fel și "Regulile standard cu privire la egalizarea șanselor persoanelor cu dizabilități" (aprobat la cea de-a 48-a sesiune a Adunării Generale a ONU în 1993 (rezoluția 46/96). Scopul fundamental al CIF este furnizarea limbajului unic standardizat în definirea domeniilor de sănătate și domeniilor asociate sănătății [4, 49].

CIF a plecat de la clasificarea doar a „consecințelor bolii" (noțiunea apărută în ICIDH CID 1980) pentru a deveni o clasificare a „componentelor sănătății". „Componentele sănătății" determină din ce constă aceasta, în timp ce „consecințele" se concentrează doar pe influența bolii și altor tulburări de sănătate asupra rezultatului final.

CIF face posibilă evaluarea nu doar a consecințelor bolii, dar a gradului de dezadaptare medicală și socială (sau absența acesteia) a subiectului în societate și în mediul înconjurător. Astfel, pe baza CIF, se poate concluziona despre relația cauză-efect a maladiei.

Scopurile de bază a CIF sunt asigurarea bazei științifice pentru înțelegerea și studierea domeniilor de sănătate și domeniilor asociate sănătății; formarea unui limbaj comun pentru descrierea domeniilor de sănătate și domeniilor asociate sănătății pentru a îmbunătăți înțelegerea între diferiți utilizatori: lucrătorii din domeniul sănătății, cercetători, administratori și societatea, inclusiv persoanele cu dizabilități; furnizarea informației comparabile pentru diferite țări și servicii de sănătate; furnizarea modelului sistematizat de codificare a sistemelor informaționale din domeniul sănătății.

Aceste obiective sunt interdependente, deoarece necesitatea de a aplicare a CIF a impus crearea unui sistem practic care poate fi utilizat de diferiți consumatori în managementul sănătății. Astfel, CIF se bazează pe integrarea strânsă a celor două modele (medicale și sociale).

În clasificările internaționale ale OMS, tulburările de sănătate (cum ar fi maladiile, tulburările, leziunile etc.) sunt clasificate în CIM-10, care determină structura etiologică a bolilor. Iar funcționarea și dizabilitatea asociate tulburărilor de sănătate sunt clasificate în CIF. Astfel, CIM-10 și CIF se completează reciproc, iar utilizatorii sunt încurajați să aplice ambele clasificări împreună [16, 49].

CIF include toate aspectele legate de sănătatea umană și componentele ale bunăstării, descriindu-le în domeniile de sănătate și domeniile asociate sănătății. Funcționarea umană înseamnă nu numai funcționarea deplină a tuturor funcțiilor corpului și prezența tuturor părților anatomice ale corpului, ci implică activitatea umană, care este asociată cu factorii de mediu și factorii personali ai pacientului [17]. CIF servește ca un limbaj universal pentru comunicare dintre profesioniștii din domeniul reabilitării și specialiștii care selectează datele privind prevalența dizabilității [40]. OMS recomandă utilizarea CIF pentru a ghida procesul de reabilitare medicală [13, 14, 15, 23, 25, 33, 41].

CIF folosește o terminologie comună, pentru cuantificarea problemelor cu privire la funcțiile și structurile organismului, limitările de activitate și restricțiile de participare. Acesta este un set practic și semnificativ interdependent utilizat pentru corelarea funcțiilor fiziologice și structurilor anatomice care caracterizează sănătatea; la fel este un set de acțiuni, sarcini și sfere ale vieții; condiții naturale și culturale externe; trăsături interne și particularități psihologice individuale [1, 10, 13, 22, 31, 40].

CIF este reprezentat din două părți, fiecare fiind compusă din două componente [1, 4, 10, 12]. Partea 1: *Funcționarea și dizabilitatea:* (a) funcțiile (funcțiile fiziologice ale sistemelor corpului) și structurile corpului (părțile anatomice ale corpului, cum ar fi organele, membrele etc.).; (b) activitate (îndeplinirea unei sarcini sau a unei acțiuni de către individ) și participare (implicarea individului într-o situație a vieții).

Este de subliniat că în evaluarea componentelor (funcțiile și structurile organismului), se va considera nu doar patologia cu manifestarea ei sub forma dereglărilor funcțiilor și structurilor organismului. Gradul de tulburare va fi apreciat după amploarea abaterii de la anumite standarde ale statutului biologic și medical a organismului și a funcțiilor sale [1, 10, 11]. Partea 2. *Factorii contextuali:* (a) factorii de mediu (care creează mediu fizic și social, de relații și atitudini în care trăiesc oamenii și își petrec timpul); (b) factorii de personalitate (acestea sunt caracteristicile individuale cu care individul trăiește și există).

Fiecare component poate fi reprezentat în termeni pozitivi și negativi și este alcătuit din domenii diferite, iar în interiorul fiecărui domeniu sunt categorii, care și reprezintă unități de clasificare. Domeniile de sănătate și domeniile asociate sănătății ale unui individ sunt apreciate prin selectarea codului corespunzător al categoriei cu adăugarea codurilor numerice, care la rândul său determină gradul de funcționare sau de dizabilitate, la fel și gradul în care un factor de mediu acționează ca factor care vine ca suport sau barieră pentru persoană [1, 10, 21].

Factorii de mediu se poziționează în strânsă interacțiune cu funcțiile corpului și pot afecta pozitiv sau negativ capacitatea potențială de a îndeplini anumite funcții, a căror încălcare persistentă poate duce la di-

ficultăți în efectuarea anumitor acțiuni, adică la limitări ale vieții. CIF conține o listă de factori de mediu care interacționează cu funcțiile corpului.

În realizarea expertizei medico-sociale, instituțiile abilitate utilizează metodologia de aplicare a clasificărilor și criteriilor utilizate, ținând seama de prevederile CIF prin cuantificarea tulburărilor de sănătate în puncte, cu utilizarea unui codificator din categoriile de dizabilitate, diferențiat după tipul de asistență de care are nevoie o persoană cu dizabilități [13, 14, 15, 49].

Prevederile CIF sunt utilizate pentru a implementa o abordare integrată a examinării medicale și sociale a persoanelor și pentru a reduce timpul petrecut pentru furnizarea serviciilor publice [42].

Abordarea biopsihosocială în practica clinică presupune că în dezvoltarea maladiei sau a unor tulburări la om un rol important constituie atît dereglările biologice (genetice, anatomice, fiziologice, biochimice etc.), cît și factorii psihologici (care includ gândirea, emoțiile și comportamentul pacientului), precum și factorii sociali (în special, factorii socio-economici, factorii al micro-mediului social, factorii culturali) [13, 14, 15, 23, 25, 33, 41, 49].

Este important să abordăm și să considerăm toate trei componente împreună, întrucât numărul tot mai mare de literatură empirică arată că percepțiile pacienților asupra sănătății și amenințării bolii, precum și barierele din mediul social sau cultural al pacientului, afectează probabilitatea modului în care pacientul va participa la procesul de tratament, cum ar fi: administrarea medicamentelor, alimentația corectă și participarea la activități fizice.

În acest context, factorii psihosociali (de exemplu, depresia) pot influența efectul biologic, predispunând pacientul la factorii de risc, ca urmare, crescând probabilitatea de îmbolnăvire.

Majoritatea bolilor pot fi considerate ca fiind boli influențate și dependente de comportament, cu factorii de risc bine cunoscuți sau așa-numitele „boli biopsihosociale", iar BPOC reprezintă un exemplu clasic al grupului de boli biopsihosociale.

În ciuda valorii sale majore, CIF în ansamblu include peste 1400 de categorii, astfel utilizarea lui în practica clinică nu este fezabilă. Pentru a facilita implementarea CIF în practica clinică, au fost elaborate seturi comprehensiv și scurt CIF pentru o serie de maladii, cum ar fi: diabetul zaharat [47, 48], ictus cerebral [7, 11, 12, 19], inclusiv BPOC [43, 45, 46, 49]. Setul comprehensiv CIF pentru BPOC include un set de categorii din întregul CIF [16], care acoperă spectrul tipic al problemelor de funcționare al pacienților cu BPOC. Acest set a fost elaborat print-un consens care integrează dovezi colectate din studii preliminare și cunoștințe de specialitate.

Setul comprehensiv CIF pentru BPOC și actual este supus testării și validării la nivel mondial, vizavi de acest set sunt o serie de abordări, inclusiv studii internaționale multi-centrice și de validare din perspectiva pacienților. Un aspect cheie reprezintă și validarea din perspectiva utilizatorului. Deoarece seturile de bază CIF ar trebui să servească drept standard pentru evaluarea multidimensională a pacienților cu BPOC, este important ca intervențiile specifice ale personalului medical pentru pacienții cu BPOC să acopere toate problemele pacienților și aceste categorii să fie incluse în setul comprehensiv CIF [43].

Analizînd lucrările autorilor cu privire la utilizarea seturilor CIF în BPOC se identifică o serie de contradicții (*Tabel 1*).

Analiza seturilor scurte CIF a identificat abordări diferite în selectarea itemilor. Unii autori au inclus în seturile scurte CIF caracterele, care nu se regăsesc în seturile scurte CIF recomandate de OMS [16, 21, 43, 45, 46, 49]. O parte din publicații explică aceste diferențe ca fiind din existența diferențelor culturale: se menționează ca experții în BPOC într-o țară în curs de dezvoltare precum Sudanul să aibă un nivel de expertiză diferit de cel al unui medic dintr-o țară industrializată [43].

Analiza ponderii coincidenței categoriilor din setul scurt CIF pentru BPOC arată că unele categorii se regăsesc la toți autorii, astfel, ele servesc ca categorii de bază, care trebuie considerate în elaborarea seturilor proprii, care ar caracteriza particularitățile clinice naționale a pacienților cu BPOC, particularitățile expertiziei medico-sociale realizate în plan național. Diferențele dintre categorii la diferiți autori indică despre particularități naționale, inclusiv depind și de obiectivele cercetătorilor, de exemplu, seturi CIF pentru pacienți cu BPOC, care au suportat intervenție chirurgicală pe plămîn diferă de setul elaborat pentru pacienții cu BPOC, care nu au fost supuși intervenției chirurgicale.

La fel, în studii se menționează despre deficiențe minore ale versiunii actuale a setului comprehensiv CIF pentru BPOC cu privire la funcțiile corpului, factorilor personali [44].

Prin urmare, o serie de cercetări menționează despre necesitatea validării, perfecționării și aprobării ulterioare a acestui instrument – sunt necesare cercetări suplimentare cu privire la fezabilitatea setului comprehensiv CIF pentru BPOC în practica clinică. Se așteaptă că rezultatele cercetărilor de validare vor elucida și mai mult validitatea setului comprehensiv CIF pentru BPOC din perspectiva diferitor profesii din domeniul sănătății. Rezultatele studiilor ulterioare ar putea sta la baza unei revizuiri și îmbunătățiri a setului comprehensiv CIF pentru BPOC [43].

BPOC face parte din grupul de boli biopsihosociale, boli cauzate, influențate și dependente de com-

Tabelul 1

Seturile de categorii CIF pentru evaluarea limitărilor vitalității la pacienții cu BPOC

Funcțiile organismului

Autorii	b130	b134	b210	b280	b410	b420	b440	b450	b455	b460
Brief ICF Core Set for COPD							+	+	+	+
Huang et al.	+	+	+	+	+	+	+			
Смычек В.Б.							+	+	+	+
Афанасьева В.В. и др.	+	+		+		+	+		+	

Structurile organismului

Autorii	s2	s5	s410	s430	s630	s720
Brief ICF Core Set for COPD			+	+		
Huang et al.	+	+	+	+		
Смычек В.Б.			+	+	+	+
Афанасьева В.В. и др.			+	+		

Activitatea și participarea

Autorii	d220	d230	d430	d450	d455	d475	d640
Brief ICF Core Set for COPD		+		+	+		+
Huang et al.	+		+	+		+	+
Смычек В.Б.		+		+	+		+
Афанасьева В.В. и др.		+		+	+		

Factorii de mediu

Autorii	e110	e115	e225	e310 /e410	e355 / e450	e260
Brief ICF Core Set for COPD	+	+	+			+
Huang et al.	+	+	+	+	+	
Смычек В.Б.	+	+				+
Афанасьева В.В. и др.	-	-	-	-	-	-

portamentul pacientului și cu factorii de risc bine cunoscuți. Privind un pacient cu BPOC este necesară abordardarea pacientului cu considerarea a toate trei componente împreună (“bio”, “psiho”, “social”). Astfel, în plan național s-a creat necesitatea continuării cercetărilor în eventualitatea elaborării propriului set național CIF pentru BPOC din gama de categorii CIF cu considerarea punctelor cheie, care vor reflecta pe deplin modelul biopsihosocial al pacientului cu BPOC și particularitățile din regiunea noastră. Nucleul acestui set va trebui să servească categorii cu o pondere mare de coincidențe, deoarece există categorii de bază care nu depind de particularitățile țării și de severitatea diagnosticului BPOC.

Elaborarea unui profil individual al funcționării la pacienții cu BPOC cu utilizarea categoriilor CIF permite, din punct de vedere expert, evaluarea stării de sănătate pe trei nivele: abordarea pacientului ca organism biologic (evaluarea deficienței funcțiilor și structurilor corpului), pacient ca fiind subiect independent (evaluarea activității), pacient ca subiect al societății (evaluarea participării). Prin urmare, elaborarea profilului CIF vă permite vizualizarea stării de funcționare, evaluarea severității problemei și trasarea modalităților de rezolvare sau compensare a limitărilor, ceea ce va contribui la primirea deciziilor argumentate. De asemenea, metodologia de elaborare a profilului CIF pentru pacienții cu BPOC va facilita utilizarea CIF în practica clinică, asigurând integrarea instrumentelor CIF în expertiza medico-socială și reabilitare medicală [2, 6, 8, 13, 24].

Managementul pacientului cu BPOC necesită abordare longitudinală, coordonată cu implicarea mai multor specialiști din domeniul sănătății și nu doar. Programul de reabilitare bazat pe CIF este o abordare care ar rezolva problemele pacientului și ar facilita stabilirea obiectivelor, atribuirea scopurilor de intervenții specifice, implicarea specialiștilor responsabili din domeniul sănătății, precum și evaluarea realizării obiectivelor puse [14, 15, 18, 33].

Concluzii

Ultima vreme, s-a schimbat semnificativ înțelegerea problemelor vizavi de persoanele cu dizabilități. Metodologia adoptată anterior pentru evaluarea statutului funcțional al acestor persoane, limitărilor de funcționare nu corespunde în prezent cu nivelul actual de dezvoltare a acestei probleme în practica internațională. În acest sens, utilizarea CIF face posibilă evaluarea funcționării luând în considerație indicatorii clinici, participarea personală, factorii de mediu, modificările de funcționare în dinamică, determină gradul de realizare a obiectivelor tratamentului și, de asemenea, facilitează interacțiunea specialiștilor, ce în final îmbunătățește calitatea asistenței medicale. CIF este construit pe un principiu ierarhic cu un grad sporit de detalizare, documentul îndeplinește toate cerințele unui instrument de evaluare. CIF este un instrument universal pentru evaluarea stării pacientului care are o tulburare de sănătate cu persistența tulburărilor funcțiilor corpului cauzate de maladie, care duce la limitări ale vieții și necesită protecție socială. Întrebarea cu privire la activitatea cu pacienții cu BPOC cu utilizarea seturilor OMS de categorii CIF adaptate la condiții locale necesită rezolvare.

Bibliografie

1. Аухадеев Э.И. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ, – новый этап в развитии реабилитологии*. Казанский медицинский журнал. 2007. Том 88, №1, С. 5–9.

2. Бодрова Р.А., Аухадеев Э.И., Якупов Р.А., Рафикова А.Д., Садыков И.Ф. *Возможности МКФ для определения реабилитационного потенциала у лиц, перенесших травму спинного мозга. Материалы IV Республиканской конференции с международным участием «Международная классификация функционирования в современной оценке качества реабилитации больных и инвалидов»*. Казань, 2016. С. 30–35с.

3. Аухадеев Э.И., Бакиров Р.С., Гаврилов О.П., Мясникова Г.Р. *Возможности и перспективы применения Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья – МКФ в реальных условиях учреждения медицинской реабилитации*. Казань, 2011. 188 с.

4. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья*. ВОЗ, Женева. 2001, 342 с.

5. Аухадеев Э.И., Бодрова Р.А., Тихонов И.В. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья*. Казань, 2014. 226 с.

6. Burton C.R., Horne M., Woodward-Nutt K, Bowen A, Tyrrell P. *What is rehabilitation potential? Development of a theoretical model through the accounts of healthcare professionals working in stroke rehabilitation services.* Disabil Rehabil. 2014. Dec 12:1–6.

7. Голик В.А., Мороз Е.Н., Погорелова С.А. *Использование международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в экспертной неврологической практике.* Международный неврологический журнал. 2011. №5 (43). С. 104-110.

8. Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В. и соавт. *Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Общие принципы и протокол.* Вестник Ивановской медцинской академии, Т.21, №1, 2016, с. 6-11.

9. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Аронов Д.М., Белкин А.А. и соавт. *Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации».* Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, №2, С.27-34.

10. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (полная версия)* / под ред. Г.Д. Шостка, М.В. Коробова, А.В. Шаброва. СПб, 2003. 342с.

11. *Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга.* Под ред. Г.Е. Ивановой и др. Москва, 2010. 640 с.

12. Шмонин А.А., Касаткина В.М., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. *Анализ проблем в реабилитационном диагнозе в категориях международной классификации функционирования у пациентов с инсультом.* Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2017. №2(62) Том. 16. С.17-24.

13. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. *Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план.* Вестник восстановительной медицины. №2 (78) 2017. С.16-22.

14. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Никифоров В.В., Мельникова Е.В. *Предварительные результаты реализации Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в России».* Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Том XXIII, №4, С 54-60.

15. Шмонин А.А., Никифоров В.В., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. *Электронная система мониторирования эффективности реабилитации в пилотном проекте.* Вестник Ивановской медицинской академии, Т.21, №1, 2016, с. 66-70.

16. Bickenbach J., Cieza A., Rauch A., StuckiG. *ICF*

Core Sets: Manual for Clinical Practice. Hogrefe Publishing, 2012, P.140.

17. *Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Exposure draft for comment.* October 2013. Geneva: WHO, 127 P.

18. Ewert T, Fuessl M, Cieza A, Andersen C, ChatterjiS, Kostanjsek N, Stucki G. *Identification of the most common patient problems in patients with chronic conditions using the ICF checklist.* J Rehabil Med 2004; July (Suppl. 44):22–29.

19. Geyh S., Cieza A, Schouten J., Dickson H., Frommelt P. et al. *ICF Core Sets for stroke.* J Rehabil Med. 2004 Jul; (44 Suppl): 135-41.

20. http://icf.ideaday.de.

21. http://www.icf-core-sets.org.

22. http://www.who.int/classifications/icf/icfchecklist.pdf.

23. Jelsma J. Scott D. *Impact of using the ICF framework as an assessment tool for students in paediatric physiotherapy: a preliminary study.* Physiother. 2011; 97:47-54.

24. Leonardi M, Chatterji S, Ayuso-Mateos JL, Hollenweger J, Ustün B et al. *Integrating research into policy planning: MHADIE policy recommendations.* Disabil Rehabil. 2010;32 Suppl 1:S139-47. doi: 10.3109/09638288.2010.520807.

25. Levack W.M., Weatherall M., Hay-Smith J.C., Dean S.G., McPherson K., Siegert R.J. *Goal setting and strategies to enhance goal pursuit in adult rehabilitation: summary of a Cochrane systematic review and meta-analysis.* Eur J Phys Rehabil Med. 2016Jun;52(3):400-16.

26. *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0),* edited by TB Üstün, N Kostanjsek, S Chatterji, J Rehm. / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data /2010

27. Nieto-More M, Gime Blanco P, Adán J, García-Olmos L, Valle J et al. *Applicability of the ICF in measuring functioning and disability in unipolar depression in Primary Care settings*. Actas Esp Psiquiatr. 2006 №v-Dec;34(6):393-6.

28. Snyman S. Goliath C. Clarke M. Conradie H. Van Zyl M. *Transforming health professions education: Applying the ICF framework to equip students to strengthen health systems in an interdependent world.* October 2012; Unpublished paper for the WHO-FIC Network Annual Meeting, Brasilia.

29. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C et al. WHO/NIH Joint Project. *Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. Bull World Health Organ*. 2010 №1;88(11):815-23.

30. *WHOFIC Resolution 2012: Merger of ICF-CY INTO ICF* http://www.who.int/classifications/icf/whoficresolution2012icfcy.pdf?ua=1.

31. *World Health Organization. How to use the ICF: A practical manual for using the International.* 127 P.

32. *World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. Geneva: WHO, 2001. P. 3-29

33. Мельникова Е.В., Буйлова Т.В., Бодрова Р.А., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Иванова Г.Е. *Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов.* Вестник восстановительной медицины, 2017, №6 (82), с. 1-26.

34. Joan B Soriano, Parkes J Kendrick, Katherine R Paulson, Vinay Gupta, and Theo Vos. *Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study*. 2017

35. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2021.

36. José Luis López-Campos, Wan Tan, Joan B. Soriano. *Global burden of COPD*. Respirology (2016) 21, 14–23.

37. Sara M. May, M.D., and James T. C. Li, M.D., Ph.D. *Burden of chronic obstructive pulmonary disease: Healthcare costs and beyond.* Allergy Asthma Proc 36:4–10, 2015.

38. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. *Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax 1999;54:581–586.

39. Abebaw M. Yohannes. *Disability in Patients With COPD.* Chest Journal. Volume 145, Issue 2, P200-202, February 01, 2014.

40. *Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health ICF*. World Health Organization, Geneva, 2002.

41. *How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).* WHO, 2013.

42. Материалы Конференции *«Пути совершенствования организации и проведения МСЭ и реабилитации инвалидов с использованием положений МКФ»*. 11 June 2013.

43. Andrea Jobst, Inge Kirchberger, Alarcos Cieza, Gerold Stucki, and Armin Stucki. *Content Validity of the Comprehensive ICF Core Set for Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: An International Delphi Survey.* Open Respir Med J. 2013; 7: 33–45.

44. Alda Marques, Cristina Jácome, Raquel Gabriel, Daniela Figueiredo. *Comprehensive ICF Core Set for Obstructive Pulmonary Diseases*. Disabil Rehabil. 2013 Sep;35(20):1686-91.

45. Jingwen Huang, Jan D Reinhardt, Ranran Dai, Pu Wang6 and Min Zhou. *Validation of the brief international classification of functioning, disability, and health core set for obstructive pulmonary disease in the Chinese context.* Chronic Respiratory Disease, Volume 16: 1–14, 2019.

46. Afanasyeva V.V. et al. *Application of categories of the international classification of functioning in the organization of medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. The Scientific Notes of Pavlov University Vol. XXVII № 1 (2020), P. 26–36.

47. Lvova N.L. (2019) *Medical and Social Criteria for Determining Disability in Type 2 Diabetes Patients from the Standpoint of the International Classification of Functioning, Disability and Health*. Physical and Rehabilitation Medicine, vol. 1, no. 4, pp. 31-39.

48. Lvova N.L. *Modern approaches to expert assessment of disorders in patients with type 2 diabetes mellitus*. Meditsinskie novosti. 2013, №11, P.16–20.

49. Смычек В.Б. *Современные аспекты инвалидности*. Минск, 2012.

CAZURI CLINICE

УДК: 616.24-002.5-053.3
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.39

БРОНХОЛЕГОЧНОЕ ПОРАЖЕНИЕ КАК ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННО ПРОТЕКАЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ольга КИСЕЛЕВИЧ[1,2], канд. мед. наук, доцент,
Елена ВЛАСОВА[2], **Анна АБРАМЧЕНКО**[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», г. Москва, Россия,
[2]ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

Резюме

Снижение заболеваемости туберкулезом у детей раннего возраста уменьшила настороженность врачей в распознавании осложнений в течение заболевания. Бронхолегочное поражение, по сути, является прогрессированием первичного туберкулеза и приводит к утяжелению заболевания, удлиняет и усложняет лечение. Нередко в схему лечения необходимо вводить препараты резервного ряда и проводить длительную реабилитацию.

Ключевые слова: первичный туберкулез, ранний возраста, осложнения первичного туберкулеза, препараты резервного ряда для лечения туберкулеза.

Summary. An exemple of tuberculesis in an infany with bronchoppulmonary lesions

A reduced incidence of tuberculosis in infants has decreased the alertness of physicians to recognize complications in the course of the disease. Bronchopulmonary lesions, in fact, are a progression of primary tuberculosis and lead to aggravation of the disease, prolonging and complicating treatment. Often it is necessary to introduce standby drugs into the treatment regimen and to perform prolonged rehabilitation.

Key-words: primary tuberculosis, early age, complications of primary tuberculosis, reserve drugs for the treatment of tuberculosis.

Rezumat. Un exemplu de tuberculoză cu leziuni bronhopulmonare la sugari

O incidență redusă a tuberculozei la sugari a scăzut vigilența medicilor de a recunoaște complicațiile în cursul bolii. Leziunile bronhopulmonare, de fapt, reprezintă o progresie a tuberculozei primare și duc la agravarea bolii, prelungind și complicând tratamentul. Adesea este necesar de a introduce medicamente de rezervă în regimul de tratament și de a efectua o reabilitare prelungită.

Cuvinte-cheie: tuberculoza primară, vârstă timpurie, complicațiile tuberculozei primare, medicamente de rezervă pentru tratamentul tuberculozei.

Туберкулез – одна из старейших и часто встречаемых инфекций человека, где особой проблемой фтизиатрии был и остается туберкулез у детей раннего возраста (от 0 до 3 лет). Эта возрастная группа характеризуется развитием первичного туберкулеза в силу анатомо-физиологических особенностей.

К этим особенностям у детей раннего возраста следует отнести неокончательную дифференцировку лимфатической системы, бронхолегочной системы, незрелость иммунной системы и, в первую очередь, развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа, превалирование экссудативно-альтеративного компонента воспалительных реакций.

Особо следует отметить, что в этой возрастной группе отмечается склонность к частым острым респираторным инфекциям и другой сопутствующей патологии. Эти составляющие ведут к возникновению распространенного казеозного поражения внутригрудных лимфатических узлов, ранней лимфогематогенной диссеминации, быстрому прогрессированию процесса с развитием осложнений.

В течение первичного туберкулеза выделяют три основные формы туберкулеза: нелокальная – туберкулезная интоксикация у детей и подростков, первичный туберкулезный комплекс и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (рис.1).

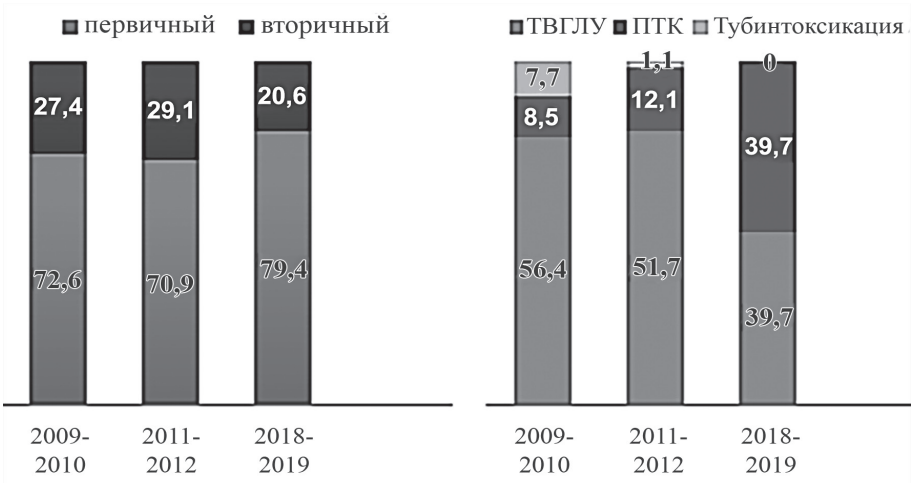


Рисунок 1. Диагностическая структура впервые выявленных больных ТОД детей г. Москве (%)

В конце XX века более чем у половины детей раннего возраста, заболевших туберкулезом – 55,4%, диагностировались осложнения, а у детей на первом году жизни этот показатель доходил до 80% (А.А. Гарвилов, О.К. Киселевич и др.). Одним из часто встречавшихся осложнений было развитие «бронхолегочного» осложнения или «бронхолегочного» поражения – 55,6% (ателектатически-инфильтративный процесс в пределах одного или нескольких сегментов, доли или всего легкого). Учитывая трудности установления точного момента заражения и появления положительных иммунологических проб, эти поражения делятся «ранние», являющиеся первыми проявлениями заболевания, и «поздними», развившимися на фоне течения болезни.

Примером «позднего» развития поражения является следующее наблюдение.

Девочка 6 месяцев, от I беременности, I родов на 37 неделе путем кесарева сечения в связи с гемипарезом у мамы (родовая травма). Масса при рождении 3500, рост 50 см. Грудное вскармливание до 2 месяцев. Вакцинирована БЦЖ-М в 1 месяц в связи с перенесенной мамой до родов ОРВИ. Остальные прививки – по возрасту.

Заболевание выявлено при обследовании по контакту с больным туберкулёзом отцом (диагноз: Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, рецидив). Результаты иммунодиагностики: реакция на пробу Манту с 2ТЕ 10 мм папула с везикулами, на пробу с АТР – 14 мм с везикулами. КТ ОГК – в S3 правого легкого и в S1-2 левого легкого на фоне ограниченных участков гиперфляции и локального лимфангита определяются лобулярные инфильтраты с дорожкой к корню, очагами отсева в перифокальную легочную паренхиму.

Был выставлен диагноз: ПТК S1-2 левого легкого и S3 правого легкого с поражением всех групп ВГЛУ, в фазе инфильтрации, МБТ (-) (рис.2).

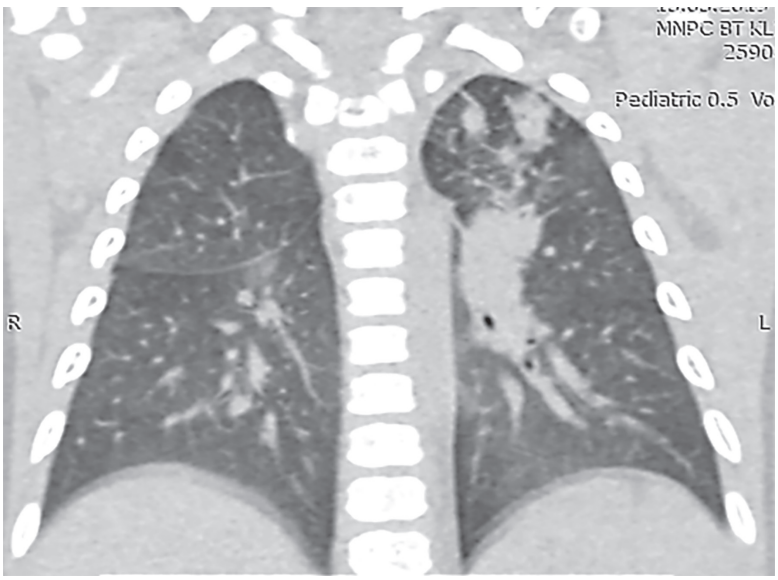


Рисунок 2. КТ ОГК при поступлении

В стационаре проведено обследование, подтвердившее поставленный диагноз. Назначено лечение по 3 режиму с 4 ПТП: HREZ интенсивная фаза 60 доз. В связи с повышением трансаминаз крови терапия отменена и возобновлена через неделю, после снижения показателей трансаминаз крови. Когда через 3 недели лечения были получены дополнительные сведения о лекарственной устойчивости отца (источника заражения): МЛУ к HRSZE и еще через 2 недели ЛУ к Eto., в схему лечения внесены изменения и в дальнейшем назначена терапия по IV режиму CsLfxKmPASPto. Еще через 2 недели на фоне проводимого лечения, мама отметила у ребёнка в течение нескольких дней эпизоды наклонов головы к левому плечу, где в одном эпизоде отмечалось до нескольких наклонов. Временно отменен циклосерин. В дополнении к лечению, учитывая выявленную устойчивость к Eto у источника заражения (отца) протионамид был отменен. ЭЭГ без особенностей. КТ головного мозга: Структурных изменений вещества головного мозга, оболочек и ликворных пространств не выявлено. Консультация невролога: данных за органическое поражение ЦНС не выявлено. Приём циклосерина возобновлён с рекомендацией, при повторном возникновении приступов циклосерин отменять. И когда через 10 дней вновь появились наклоны головы циклосерин и левофлоксацин были отменены и добавлен амизолид. В дальнейшем лечение было продолжено в комбинации: KmPASLzd.

При контрольном обследовании КТ ОГК через 4 месяца лечения выявлена отрицательная динамика в виде развития ателектаза верхней и средней долей правого лёгкого. В структуре средостения визуализируются множественные частично кальцинированные лимфоузлы всех групп. Отмечается сдавление просвета правого ВДБ кальцинированными лимфоузлами. В S1-2 левого лёгкого в прикорневой зоне и по ходу бронхо-сосудистого пучка определяется инфильтрация (рис.3).

Таким образом, было выявлено появление в большом объеме кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, развившихся за 4 месяца на фоне развития бронхолегочного поражения.

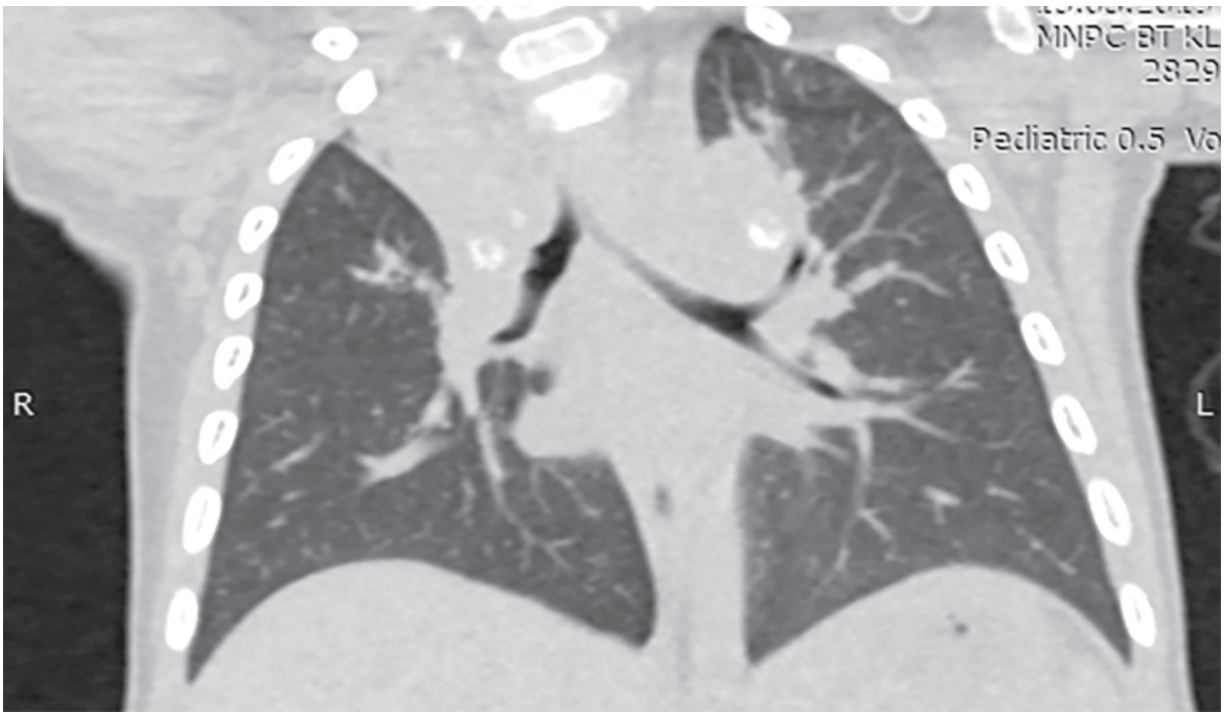


Рисунок 3. Динамика через 4 месяца лечения

По результатам обследования проведен консилиум, где были внесены изменения в диагноз: ПТК S1-2 левого легкого и S3 правого легкого с поражением всех групп ВГЛУ, осложнённый ателектазом верхней и средней долей правого лёгкого, фаза инфильтрации и начала кальцинации. МБТ (-). Отмечена необходимость в проведении с лечебно-диагностической целью бронхоскопии. По результатам проведенных манипуляций достигнута положительная динамика в виде восстановления проходимости бронхов и расправления ателектаза. Кальцинаты остаются. (рис.4)

Для долечивания и продолжения курса лечения, ребенок выписан на второй этап реабилитации в удовлетворительном состоянии.

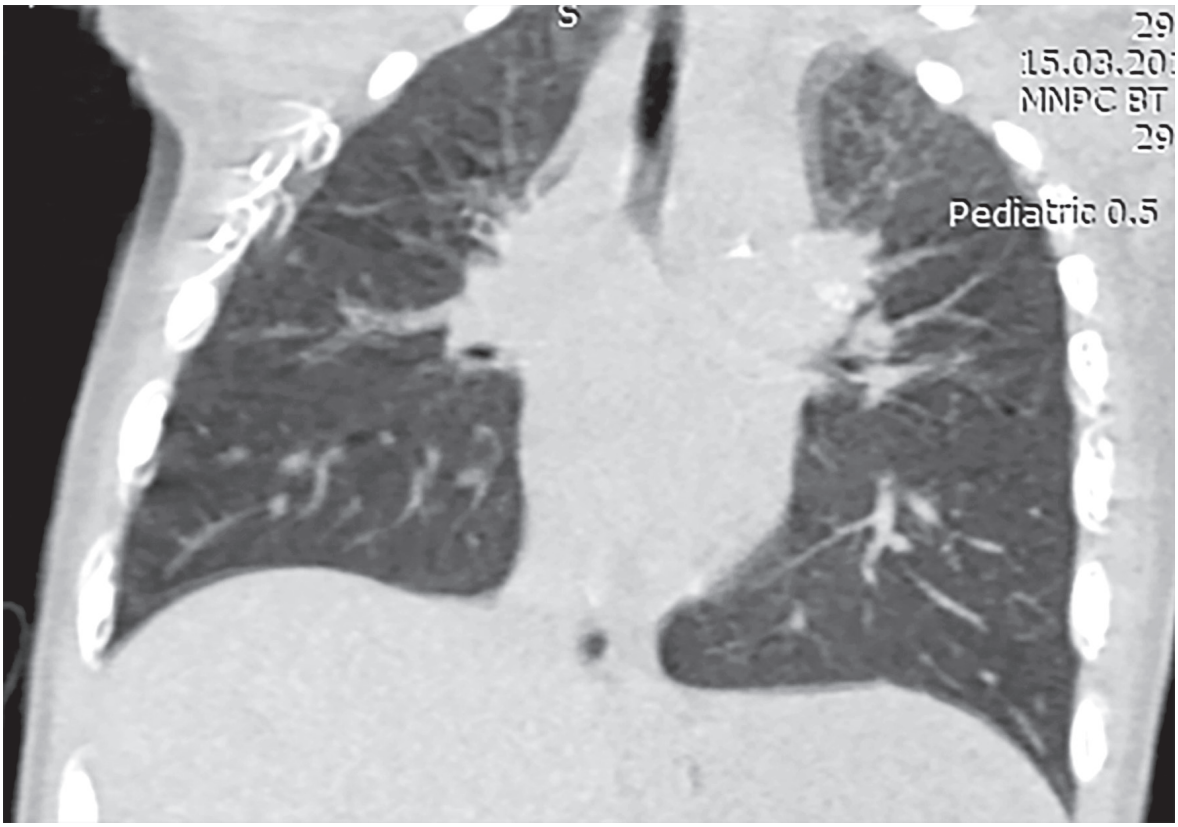


Рисунок 4. КТ ОГК после серии бронхоскопий

Этим клиническим примером мы хотели еще раз напомнить, что несмотря на значительные успехи в борьбе с туберкулезом, по-прежнему встречаются осложненно протекающие формы первичного туберкулеза. У детей раннего возраста это сопровождается не только утяжелением, в виде развития бронхолегочных поражений, но и быстрым образованием кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах на фоне проводимой терапии. Еще один момент, требующий того, что бы на него обратили внимание, это невозможность сразу назначать адекватное лечение, нередко терапию начитают только после получения чувствительности у источника заражения. Известно, что источником заражения являются ближайшие родственники, чем младше ребенок, тем чаще заражение происходит от матерей и отцов. На первом году жизни этот показатель достигает 85%. Туберкулез у детей раннего возраста, несмотря на достижения последних десятилетий, еще редко, но встречается в виде осложненно протекающих форм и способствует быстрому развитию кальцинатов.

Литература

1. Бронхо-легочный туберкулез у детей раннего возраста / Под ред. проф. С.В. Рачинского, М.: МЕДИЦИНА, 1970., с. 125.

2. Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Власова Е.Е., Ширшов И.В. *Бронхолегочное поражение у ребенка раннего возраста, больного туберкулезом.* Детские инфекции, 2014; 4: с. 64-66.

3. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации. 2016. – https://medi.ru.

4. Противотуберкулезная работа в городе Москве 2019, Под ред. д.м.н. Е.М. Богородской и соавторов-ООО Агенство «Миг»,2020, с.90.

5. Поддубная Д.В., Дубакова Г.Ф., Курдаева А.Н., и др. *Локальный туберкулез у детей раннего возраста.* Туберкулез и болезни легких. 2016, № 6, с. 8-11.

CZU: 616.233-007.64-022.7:579.873.21
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.40

MICOBACTERII NETUBERCULOASE ȘI BRONȘIECTAZII

Oxana MUNTEANU, dr. în șt. med., conf. univ.,
Victor BOTNARU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu", Chișinău, R. Moldova

e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

Rezumat

Bolile pulmonare cauzate de micobacterii netuberculoase au devenit o problemă multidisciplinară emergentă în ultimele decenii, în pofida lipsei datelor epidemiologice în mai multe țări, inclusiv și în Republica Moldova. S-a observat un interes sporit în evaluarea micobacteriilor nontuberculoase (NTM) la pacienții cu bronșiectazii, deși rămâne nerezolvată dilema care dintre aceste boli apare prima. Această lucrare își propune o trecere în revistă a mai multor aspecte (patogenie, caracteristici imagistice, diagnostic și management) pentru evidențierea corelațiilor dintre NTM și bronșiectazii, subliniind necesitatea cunoașterii diferitor tipuri de micobacterii în scopul asigurării unui management optim pentru pacient.

Cuvinte-cheie: NTM, bronșiectazii, micobacterioze.

Summary. Nontuberculous mycobacteria and bronchiectasis.

Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease is an emerging multidisciplinary problem during the last decades, despite the lack of epidemiological data in most countries, including the Republic of Moldova. An increasing interest has been observed in evaluating nontuberculous mycobacteria (NTM) in patients with bronchiectasis, although the dilemma of which of these diseases comes first remains unresolved. This paper reviews several aspects of the correlations between NTM and bronchiectasis including pathogenesis, radiological features, diagnosis and management, emphasizing the necessity for clinicians to have sufficient familiarity of the mycobacteria types to provide optimal patient management.

Key-words*:* NTM, bronchiectasis, mycobacteriosis.

Резюме. Нетуберкулезные микобактерии и бронхоэктазы.

В последние десятилетия, микобактериозы стали новой междисциплинарной проблемой, несмотря на отсутствие эпидемиологических данных во многих странах, включая Республику Молдова. Наблюдается возрастающий интерес к оценке нетуберкулезных микобактерий (НТМ) у пациентов с бронхоэктазами, хотя дилемма о том, какое из этих заболеваний проявляется в первую очередь, остается нерешенной. В этой статье рассматривается несколько аспектов корреляции между НТМ и бронхоэктазами, включая патогенез, рентгенологические особенности, диагностику и лечение, подчеркивая необходимость изучения разных видов микобактерий, для обеспечения оптимального ведения пациентов.

Ключевые слова: НТМ, бронхоэктазы, микобактериозы.

Introducere. În ultima decadă micobacteriozele sunt tot mai frecvent raportate atât la pacienții cu fibroză chistică, cât și la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică (BNFC) [1]. Prezente în sol și apă, expunerea la micobacterii netuberculoase (NTM) este universală, deși distribuția diferitor specii de NTM variază funcție de zona geografică. Prevalența exactă a infecțiilor cu NTM nu este cunoscută, raportarea nefiind obligatorie în mai multe țări, în practica clinică uneori fiind dificilă diferențierea dintre colonizare și infecție. În ultimii ani se observă o creștere a numărului de cazuri diagnosticate cu NTM, fapt explicat atât prin ameliorarea tehnicilor de diagnostic și accesibilității acestora, cât și prin interesul sporit pentru aceste infecții [2]. Prevalența infecției cu NTM în Statele Unite ale Americii (SUA) a crescut de la 1,4 la 6,6 la 100.000 de persoane din 2004 până în 2006 [3]. Similar a fost semnalată creșterea prevalenței NTM în Anglia, Țara Galilor și Irlanda de Nord de la 0,9 la 2,9/100.000 de locuitori din 1995 până în 2006 [2]. În Republica Moldova nu există registre de monitorizare și declarare oficială a cazurilor cu infecții NTM, doar unele raportări de cazuri publicate de cercetătorii în domeniu [4].

Motivul creșterii incidenței și prevalenței bolilor pulmonare provocate de NTM rămâne a fi elucidat, dar pare a fi asociată cu morbiditatea și mortalitatea crescută din boli pulmonare cronice, fiind analizată relația complexă dintre tipul NTM, particularitățile gazdei și expunerea la factorii de mediu [5, 6]. Ponderea NTM la nivel global în rândul pacienților cu bronșiectazii raportată în una din metaanalize era 9,3% [7]. La pacienții cu bronșiectazii din FC, prevalența NTM variază de la 5% la 24% [8, 9] în diferite zone geografice, fiind mai mare în SUA.

Tabelul 1

Clasificarea în grupele Runyon a micobacteriilor netuberculoase

Grup	Caracteristici	Germeni
I. Fotocromogene	Creştere lentă; coloniile se pigmentează după expunerea la lumină	*M.kansasii* *M.marinum* *M.simiae*
II. Scotocromogene	Creştere lentă; pigmentează şi la întuneric	*M.scrofulaceum* *M.szulgai* *M.gordonae* *M.genavense*
III. Noncromogene	Creştere lentă; coloniile nu se pigmentează	*M avium intracellulare* *M.xenopi* *M.ulcerans* *M.haemophilum* *M.malmoense*
IV. Creştere rapidă	Coloniile cresc în < 7 zile	*M.fortuitum* *M.abcessus* *M.chelonae* *M.peregrinum*

Tipuri de micobacterii netuberculoase. Micobacteriile netuberculoase (micobacterii atipice) cuprind o varietate mare de specii, altele decât complexul *Mycobacterium tuberculosis* şi *Mycobacterium leprae*. Până în prezent, au fost izolate peste 200 de specii, dintre care multe pot fi patogene pentru oameni [10]. Una din primele clasificări ale NTM, propusă de Runyon în 1959 [11], le împarte în patru categorii principale bazată pe morfologia coloniilor şi caracterele de creştere (*tabelul 1*).

Clasificarea NTM utilizată în practica clinică se bazează pe caracterele de creştere, fiind separate speciile cu creştere lentă (mai mult de 7 zile: complexul *Mycobacterium avium* (MAC) *M.kansasii, M.simiae*), de cele cu creştere rapidă (mai puţin de 7 zile – *M.abscessus, M.fortuitum, M.chelonae*).

Identificate pretutindeni în sol şi apă, nu sunt suficiente dovezi ale transmiterii NTM de la animale la om sau de la om la om. Recent au apărut câteva publicaţii care vin să demonstreze transmiterea de la om la om a *M.massiliense* (la pacienţii cu FC, utilizând metoda secvenţierii genomului [12]) şi a *M.kansasii* (de la soţ la soţie într-o familie din Marea Britanie [13]).

La creşterea numărului de îmbolnăviri cu NTM ar putea contribui şi creşterea mediei de vârstă a populaţiei, utilizarea medicaţiei imunosupresoare, sporirea numărului de cazuri cu infecţie HIV/SIDA. Se raportează o creştere a prevalenţei NTM în America de Nord, fiind stipulată ca şi cauză scăderea prevalenţei tuberculozei şi a ratei de vaccinare BCG.

Cele mai frecvente sindroame clinice manifeste asociate cu infecţia NTM sunt reprezentate de boala cronică pulmonară, afectarea ganglionară, afectare cutanată şi a ţesuturilor moi şi boala diseminată.

Pacienţii cu boli pulmonare cronice (BPOC, BNFC, FC) sunt predispuşi pentru infecţii NTM. Se observă un interes sporit în ultima decadă pentru evaluarea infecţiilor cu NTM la pacienţii cu bronşiectazii non-fibroză chistică [1, 10, 14, 15], mecanismele patogenetice ale infecţiei NTM în acest grup populaţional nefiind pe deplin elucidate [1].

Patogenia infecţiilor NTM. În pofida faptului că NTM sunt prezente pe scară largă în mediu, relativ puţini indivizi dezvoltă boli pulmonare cauzate de NTM, sugerând o posibilă predispoziţie intrinsecă, cum ar fi imunodeficienţele. Patogenia micobacteriozelor pulmonare implică mai multe componente ale sistemului imun înnăscut şi dobândit. Sistemul imun înnăscut este prima linie de apărare împotriva micobacteriilor, un rol esenţial revenindu-le macrofagelor. Bacilii localizaţi intracelular în macrofage nu pot fi uşor supuşi fagocitozei de către neutrofile, astfel că predomină mecanismele imune mediate de limfocite, care îmbunătăţesc fagocitoza şi distrugerea intracelulară de către macrofage [16]. Macrofagele activate eliberează un spectru larg de citokine şi chemokine (IL-12 reglează sinteza de IFN-γ şi de TNF-α), declanşând un răspuns proinflamator, atrag celulele imune către locul infecţiei. A fost stabilit cu certitudine că celulele imune la unii pacienţi cu micobacterioze eliberează un nivel scăzut de TNF-α şi INF-γ. Macrofagele recrutează şi stimulează limfocitele T şi limfocitele NK pentru a contribui la distrugerea micobacteriilor.

Celulele dendritice tisulare, la fel ca și macrofagele activate, sunt prezentatoare de antigen, având capacitatea de procesare a antigenului și de prezentare pe suprafața celulară împreună cu moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa II (MHC II). Celulele dendritice tisulare migrează în ganglionii limfatici de drenaj unde întâlnesc în număr mare limfocite T (LT) naive. LT naive CD4+ "testează" complexele antigen/MHC II de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen (APC) migratoare. Dacă antigenul din complexul antigen/MHC este specific pentru receptorul de antigen al limfocitelor T (TCR) propriu, acel LT CD4+ devine activat, proliferează și, în prezența citokinelor proinflamatorii IFN-γ și IL-12, se diferențiază în limfocite Th1. Aceste limfocite Th1 migrează din nou spre plămân datorită gradientului de chemokine produs de inflamația la locul infecției, unde LTh1 activate interacționează cu complexele antigen/MHC de pe suprafața macrofagelor infectate, producând o serie de citokine, inclusiv IFN-γ, activând alte macrofage.

După înglobarea micobacteriilor de către macrofag într-un fagozom, macrofagul este stimulat să producă IL-12. Legarea IL-12 la receptorul IL-12R pe un limfocit Th0 CD4+ induce sinteza IL-2, care după legarea autocrină la IL-2R conduce la sinteza de IFN-γ. Legarea IFN-γ la receptorul său activează atât calea STAT1 (transductor de semnal și activator de transcriere), cât și calea factorului de transcriere NF-kB pentru a distruge NTM și pentru a spori în continuare producția de IL-12. Macrofagul activat de IFN-γ și activarea receptorilor *Tool-like* 4 de către NTM induc producția de TNF-α, care după legarea la receptorul său, amplifică distrugerea intracelulară a micobacteriei. Au fost descrise deficiențe în căile citokinice (mutații ale receptorului IFN-γ, ale receptorului IL-12R și ale genelor IL-12 p40), care predispun la dezvoltarea tuberculozei și diverselor tipuri de micobacterioze [16].

Defectele genetice ale semnalizării IFN-γ sunt boli rare asociate cu un risc ridicat de a dezvolta infecție NTM forma diseminată [17]. Există unele dovezi cu privire la un risc ridicat de a dezvolta tuberculoză activă (TB) la pacienții cu infecție TB latentă care urmează terapie anti-TNF-α, precum și de dezvoltare a micobacteriozelor cu NTM în timpul acestei terapii [18]. La pacienții HIV-pozitivi, forma diseminată de NTM se dezvoltă doar la un număr foarte mic de celule CD4+, argumentând încă o dată rolul imunității mediate celular ca și mecanism de apărare antibacteriană.

Inițierea terapiei antiretrovirale, în caz de afectare pulmonară în micobacterioze, poate declanșa dezvoltarea „sindromului inflamator de reconstituire imună". Acest sindrom mai frecvent asociat MAC, se caracterizează prin febră și limfadenopatie sau limfadenită dureroasă [19].

Caracteristici ale NTM la pacienții cu bronșiectazii. Boala pulmonară cu NTM afectează mai ales persoanele în vârstă și femeile cu malformații toracice evidente (*pectus excavatum* sau scolioză) și indice de masă corporală scăzut, la care se manifestă prin tuse cronică, bronșiectazii și noduli centrolobulari la nivelul lobului mediu pe dreapta, o afecțiune cunoscută sub numele de sindrom *Lady Windermere* [20]. Alte afecțiuni frecvent observate la pacienții afectați de boala pulmonară NTM sunt prolapsul valvei mitrale și mutații ale genei ce codifică proteina CFTR [21]. La mai mulți pacienți cu bronșiectazii și boli pulmonare cu MAC au fost identificate mutații ale genei care codifică proteina CFTR, deși acești pacienți nu erau cu un diagnostic de FC. Ca și explicație a fenomenului se incriminează prezența unor defecte la nivelul mucoasei bronșice ce țin de transportul de ioni și de apă, ceea ce ar putea contribui la dezvoltarea bronșiectaziilor [21, 22].

Un studiu ce a analizat posibilii factori genetici predispozanți pentru NTM (șase grupuri familiale cu infecție pulmonară NTM, cu cel puțin doi membri afectați de infecția pulmonară NTM) a determinat că majoritatea pacienților erau femei nefumătoare, scolioza fiind prezentă la 31% dintre pacienți, iar mutația CFTR fără diagnostic de FC fiind identificată la 42% dintre persoanele afectate [23]. Compromiterea sistemului imun al gazdei (de exemplu la pacienții cu diabet zaharat, malignități sau posttransplant) predispune la dezvoltarea bolilor pulmonare cu NTM, deși un mecanism clar și definitiv nu a fost încă identificat [24].

Ponderea bolilor pulmonare cu NTM printre pacienții cu fibroză chistică, cu dischinezie ciliară primară sau alte forme de BNFC variază de la 2% la 30% în diverse studii [25].

Definiția bolii pulmonare cu NTM a fost stabilită în baza unui consens internațional și se bazează pe criterii clinice, imagistice și microbiologice (tabelul 2) [26].

Clinic, pacienții cu infecție pulmonară cauzată de NTM, vor prezenta: tuse cronică, febră, hemoptizie și stare generală alterată. Simptomatologia bolii pulmonare poate fi mascată, în unele cazuri, de simptomatologia bolii de fond.

Deși sunt descrise mai multe *pattern*-uri imagistice caracteristice infecțiilor pulmonare cu NTM, două

Tabelul 2

Criterii diagnostice pentru boală pulmonară cu NTM [26]

Criterii	Caracteristici
Clinice	Simptome pulmonare sau sistemice
Radiologice	Radiografia toracelui: opacități nodulare, cavități HRCT torace: bronșiectazii, noduli pulmonari multipli
Microbiologice	1. Culturi pozitive din minimum 2 specimene de spută *sau* 2. Culturi pozitive din cel puțin un aspirat bronșic *sau* 3. Trăsături histologice caracteristice micobateriilor obținute prin biopsie transbronșică sau deschisă (inflamație granulomatoasă sau bacili BAAR), plus cultură pozitivă din specimenul tisular, plus cultură pozitivă dintr-un specimen de spută sau aspirat bronșic

NB: Prezența a două criterii clinice compatibile cu cele radiologice este obligatorie, plus unul din criteriile microbiologice.

pattern-uri sunt acceptate ca și principale: forma fibrocavitară și cea nodulară/bronșiectatică [5].

Forma fibrocavitară este caracterizată de prezența ariilor de opacități și cavități, cu sau fără calcificări, mai des localizate în lobii superiori, însoțite de îngroșări pleurale cu fibroză, bronșiectazii de tracțiune și reducerea volumului pulmonar [27]. Afectarea lobilor inferiori, adenopatiile și revărsatul pleural sunt mai rar întâlnite. Aspectul imagistic, foarte similar cu cel din tuberculoza secundară, deseori determină dificultăți de diagnostic diferențial în cazurile cu bacteriologie negativă. Infecția cu NTM pro gresează, de obicei, mai lent decât cea din tuberculoza activă, cavitățile au pereți mai subțiri și cu leziuni pleurale mai importante [27, 28].

Pattern-ul radiologic nodular/bronșiectatic include multiple bronșiectazii, predominant cilindrice, însoțite sau nu de noduli centrolobulari mici. Localizarea predominantă a bronșiectaziilor în lobul mediu și/sau segmentele linguale este similară leziunilor ce caracterizează „sindromul *Lady Windermere*", mai des fiind cauzate de MAC [20]. *M.chelonae* și *M.abcessus* deseori sunt identificate în formele cavitare. Infecția cauzată de *M.kansasii* este caracterizată de ambele *pattern*-uri [29], cel cavitar fiind totuși mai frecvent (figura 1).

HRCT toracelui (B-E) confirmă prezența multiplelor cavități pe dreapta și a bronșiectaziilor bilateral cu nodulație centrolobulară (B) pe stânga, iar pe dreapta cu substituirea parenchimului pulmonar prin

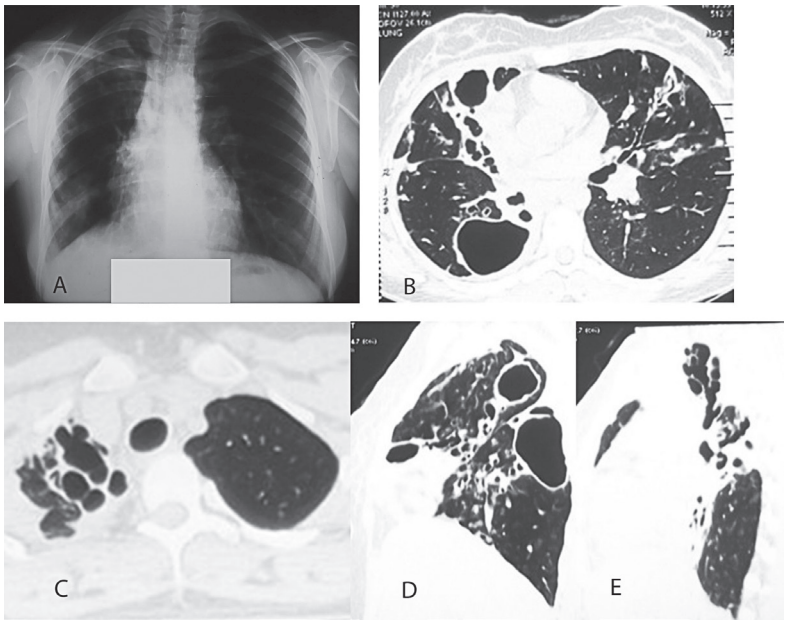


Figura 1. Radiografia în incidență postero-anterioară (A) a unei paciente de 27 ani, nefumătoare, cu istoric de două episoade de tuberculoză pulmonară (la 19 ani neconfirmat bacteriologic, la 21 ani confirmată cultură TB MDR) demonstrează micșorarea în dimensiuni a plămânului drept cu elemente de infiltrație și sectoare distructive, modificări retractile în hilul pulmonar drept, leziuni cavitare în LSD și LID cu infiltrație pericavitară și bronșiectazii cu semne de supurație bilateral.

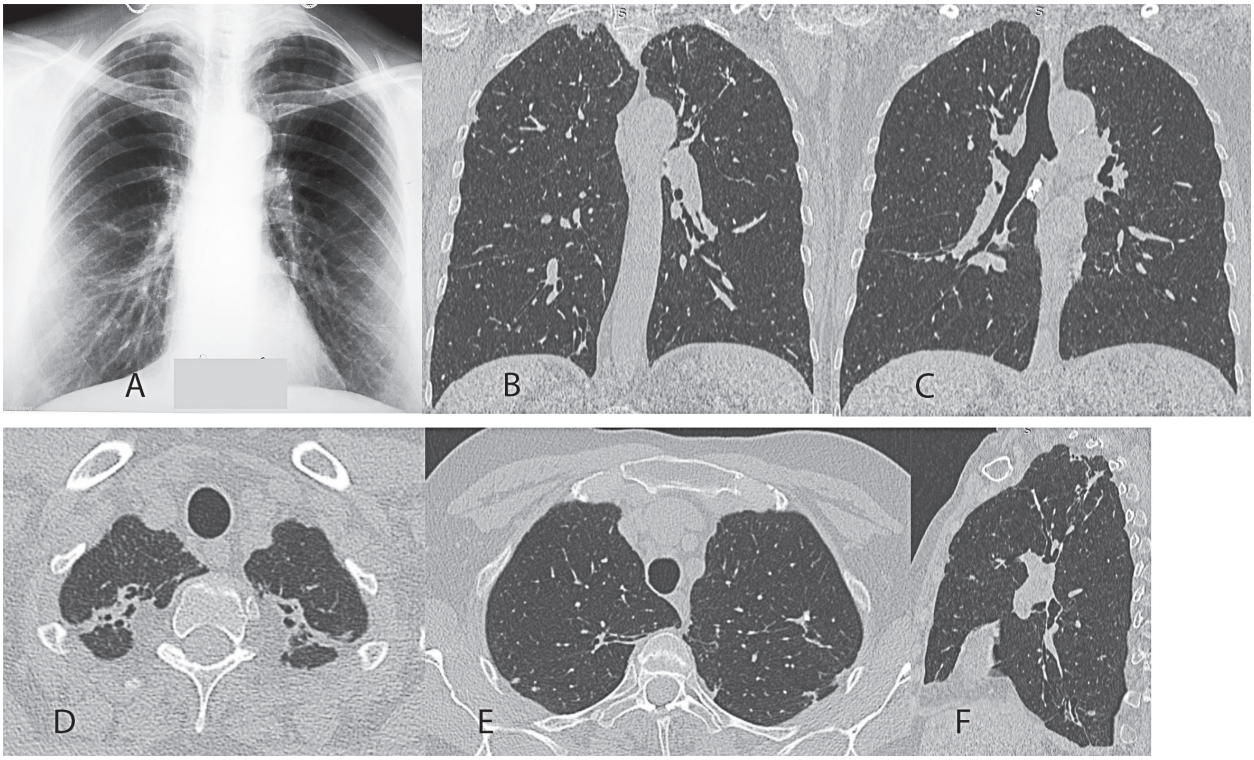


Figura 2. Pacientă de 63 ani, diagnosticată cu ciroză biliară primară și sclerodermie sistemică, forma limitată, pentru care nu urmează tratament, cu istoric de tuberculoză suportată la vârsta de 33 ani. Se adresează pentru tuse cu spută sero-mucoasă, subfebrilitate de 6 luni, dispnee mMRC2. Examenul sputei a determinat *M. chelonae* prin GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience) din cultură pozitivă (2 probe diferite).

A – radiografia toracelui în incidență postero-anterioară prezintă opacități apical bilateral, accentuarea desenului pulmonar și imagini tip șine de tramvai în lobii inferiori bilateral, sugestive pentru bronșiectazii.

B-F – HRCT a cutiei toracice pune în evidență îngroșări pleurale apical bilateral, calcinate parenchimatoase și ganglionare, noduli centrolobulari multipli. Remarcăm prezența bronșiectaziilor cilindrice atât în lobii superiori, cât și în lobii inferiori.

bronșiectazii varicoase extinse (E). De menționat îngroșările pleurale bilateral cu bride intraparenchimatoase mai evidente la nivelul segmentelor lobilor superiori (B-D). Examenul sputei și aspiratului bronșic a detectat *M.kansasii* prin GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience) din cultura pozitivă. A fost inițiat tratament pentru NMT cu izoniazidă, rifampicină, etambutol, amicacină, claritromicină.

M.chelonae este o micobacterie cu creștere rapidă, cauzând mai des infecții ale tegumentelor sub diferite forme (celulită localizată, leziuni ulcerative, noduli subcutanați, abces subcutanat) sau afectare oculară (dacriocistită, canaliculită, conjunctivită, sclerită, endoftalmită și cheratită). Implicarea pulmonară este mai rară și apare, de regulă, la pacienții cu fibroză chistică sau cu bronșiectazii, tulburări gastroesofagiene semnificative sau boli ale țesutului conjunctiv (figura 2). Imagistic, infecția prin *M.chelonae* se manifestă prin prezența nodulilor pulmonari de dimensiuni mici, cu distribuție aleatorie sau bronșiectazii cilindrice (figura 2), mai rar – mici cavități, localizate preponderent în lobii superiori.

Conexiunea dintre bronșiectazii și micobacterioze este indubitabilă, mai dificil ar fi să răspundem care dintre ele a apărut prima. În cazul prezentat în figura 1 bronșiectaziile posttuberculoase par să preceadă infecția cu NTM, fapt descris și de alți autori, inclusiv și la pacienții cu bronșiectazii din fibroza chistică [26]. Au fost raportate leziuni pulmonare de tip consolidare pulmonară cauzate de MAC, care au precedat dezvoltarea bronșiectaziilor [30]. Identificarea granuloamelor la nivelul căilor respiratorii cu distrugerea cartilajului și a mușchilor netezi, demonstrată la pacienții cu rezecții chirurgicale pentru MAC, ar susține ipoteza că bronșiectaziile sunt o consecință a infecției cronice cu MAC [31].

Coinfecțiile cu alte bacterii, dar și cu alte specii de micobacterii, reprezintă o altă provocare diagnostică și terapeutică. *P.aeruginosa* este cel mai frecvent agent patogen raportat ca și coinfecție la pacienții cu micobacterioze, cu o pondere variabilă de la 27% la 52% [32, 33]. Într-un procentaj mai mic au fost identificați *S.aureus* (28%), *H.influenzae* (12%), *A.fumigatus* (4%) [32]. Există studii care au demonstrat

coinfecția NTM și *M.tuberculosis*, arătând necesitatea evaluării minuțioase a eficacității tratamentului antituberculos administrat în vederea identificării cazurilor, care ar necesită o ajustare a tratamentului pentru a acoperi și NTM [34, 35].

Identificarea NTM în sputoculturi nu întotdeauna va fi urmată de inițierea tratamentului. Decizia de inițiere a tratamentului va ține cont de speciile NTM izolate (*M.kansasii* considerată una dintre cele mai virulente specii, iar *M.fortuitum* una dintre cele mai puțin virulente, în timp ce speciile precum *M. gordonae* și *M.terrae* sunt de obicei considerate ca și contaminare), de manifestările clinice și leziunile imagistice existente. Prezența cavităților, ariilor extinse de consolidări și bronșiectazii, precum și progresarea în timp a leziunilor sunt considerate criterii importante pentru decizia de a inița tratamentul [25, 26, 36].

Tratamentul bolii pulmonare cu NTM poate fi dificil, fiind necesară evaluarea riscuri-beneficii pentru fiecare pacient, care va ține cont de starea pacienților, severitatea bolii, evoluția acesteia și tolerarea medicamentelor. Deși majoritatea speciilor identificate sunt tratate cu medicamente similare, există diferențe importante între specii, care sunt stipulate în ghidurile și recomandările de tratament [25, 26, 36]. Regimurile de tratament constau, în general, din mai multe antibiotice, iar durata tratamentului este de 1 an după negativarea culturii din spută. În practică sunt necesare de la 18 luni până la 2 ani de tratament, dar în multe cazuri, acest rezultat (definit în mod obișnuit de prima cultură negativă într-un lot de trei culturi negative succesive) nu poate fi atins. Boala pulmonară asociată MAC la pacienții cu un *pattern* imagistic tip nodular/bronșiectatic este o infecție lent progresivă, dar cu durată lungă, rata recăderilor fiind destul de mare, ceea ce implică o monitorizare strictă atât în perioada tratamentului, cât și după finalizarea acestuia [14, 36, 37].

Concluzii

În ultimele decenii se atestă un interes sporit în evaluarea micobacteriilor netuberculoase la pacienții cu bronșiectazii, fiind analizate manifestările imagistice, coinfecțiile cu alți germeni, deficiențele în schemele de tratament în scopul ameliorării eficienței și minimizării ratei recidivelor, a dezvoltării rezistențelor la antibiotice și a efectelor adverse.

Bibliografie

1. Lee G., et al. *Nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans.* Ann Am Thorac Soc, 2013. 10(4): p. 299-306.
2. Schildkraut J.A., et al. E*pidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation.* Respir Med, 2020. 173: p. 106164.
3. Prevots D.R., et al. *Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(7): p. 970-6.
4. Botnaru V., et al. *Tuberculoza in cazuri clinice comentate.* 2018, Chisinau. 308 p.
5. Furuuchi K., et al. *Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan.* Respir Med, 2019. 152: p. 74-80.
6. Choi H., et al. *Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities.* Scientific Reports, 2021. 11(1): p. 7126.
7. Moore J.E., et al. I*ncreasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006.* BMC Public Health, 2010. 10: p. 612.
8. Seddon P., et al. *Prevalence of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis clinics, United Kingdom, 2009.* Emerg Infect Dis, 2013. 19(7): p. 1128-30.
9. Kilby J.M., et al. *Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis.* Chest, 1992. 102(1): p. 70-5.
10. Daley C.L., et al. *Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary.* Clin Infect Dis, 2020. 71(4): p. e1-e36.
11. Runyon E.H. *Anonymous mycobacteria in pulmonary disease.* Med Clin North Am, 1959. 43(1): p. 273-90.
12. Bryant J.M., et al. *Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study.* Lancet, 2013. 381(9877): p. 1551-60.
13. Ricketts W.M., et al. *Human-to-human transmission of Mycobacterium kansasii or victims of a shared source?* Eur Respir J, 2014. 44(4): p. 1085-7.
14. Bonaiti G., et al. *Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis.* Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 197950.
15. Aksamit T.R., et al. A*dult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry.* Chest, 2017. 151(5): p. 982-992.
16. Botnaru V., et al. *Elemente de imunologie.* 2020, Chisinau. 330.
17. Haverkamp M.H., et al. *Human host genetic factors in nontuberculous mycobacterial infection: lessons from single gene disorders affecting innate and adaptive immunity and lessons from molecular defects in interferon-gamma-dependent signaling.* Microbes Infect, 2006. 8(4): p. 1157-66.
18. Winthrop K.L., et al. *Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy.* Emerg Infect Dis, 2009. 15(10): p. 1556-61.

19. Lawn S.D., et al. *Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals.* Lancet Infect Dis, 2005. 5(6): p. 361-73.

20. Reich J.M. and R.E. Johnson. *Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome.* Chest, 1992. 101(6): p. 1605-9.

21. Kim R.D., et al. *Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178(10): p. 1066-74.

22. Bienvenu T., et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. 181(10): p. 1078-84.

23. Colombo R.E., et al. *Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease.* Chest, 2010. 137(3): p. 629-34.

24. Thanachartwet V., et al. *Comparison of clinical and laboratory findings between those with pulmonary tuberculosis and those with nontuberculous mycobacterial lung disease.* Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2014. 45(1): p. 85-94.

25. Griffith D.E. and T.R. Aksamit. *Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease.* Clin Chest Med, 2012. 33(2): p. 283-95.

26. Griffith D.E., et al. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. 175(4): p. 367-416.

27. Koh W.J., et al. *Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection.* Radiology, 2005. 235(1): p. 282-8.

28. Ferrara I., et al. *HRCT in detection of pulmonary infections from nontuberculous mycobacteria: personal experience.* Radiol Med, 2009. 114(3): p. 376-89.

29. Shu C.C., et al. *Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns.* Lung, 2011. 189(6): p. 467-74.

30. Okumura M., et al. *[Pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) disease showing middle lobe syndrome--pathological findings of 2 cases suggesting different mode of development].* Kekkaku, 2002. 77(9): p. 615-20.

31. Fujita J. et al. *Pathological findings of bronchiectases caused by Mycobacterium avium intracellulare complex.* Respir Med, 2003. 97(8): p. 933-8.

32. Wickremasinghe M., et al. *Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis.* Thorax, 2005. 60(12): p. 1045-51.

33. Zoumot Z., et al. *Mycobacterium avium complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Respirology, 2014. 19(5): p. 714-22.

34. Hwang S.M., et al. *Simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens.* Tuberculosis (Edinb), 2013. 93(6): p. 642-6.

35. Khan Z., et al. *Mycobacterium Avium Complex (MAC) Lung Disease in Two Inner City Community Hospitals: Recognition, Prevalence, Co-Infection with Mycobacterium Tuberculosis (MTB) and Pulmonary Function (PF) Improvements After Treatment.* Open Respir Med J, 2010. 4: p. 76-81.

36. Daley C.L., et al. *Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline.* Eur Respir J, 2020. 56(1).

37. Wallace R.J., et al. *Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease.* Chest, 2014. 146(2): p. 276-282.

CZU: 616.24-005.98-02:616.127-005.8-089
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.41

EDEM PULMONAR UNILATERAL DIN INFARCT MIOCARDIC ACUT CU SOLUȚIONARE CHIRURGICALĂ

Victor BOTNARU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Aureliu BATRÎNAC**[2], dr. în șt. med., conf. univ.,
Constantin COZMA[2], **Diana MANEA**[1,2], dr. în șt. med., conf. univ.,
Oxana MUNTEANU[1,2], dr. în șt. med., conf. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]Spitalul Internațional Mepark, Chișinău, R. Moldova

e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

Rezumat

Insuficiența severă de valvă mitrală instalată acut este printre cauzele frecvente ale unei complicații mai rar diagnosticate cum este edemul pulmonar unilateral, iar sindromul de consolidare localizat la nivelul lobului superior al plămânului drept, ar putea fi considerat un indiciu sugestiv la un pacient cu sindrom coronarian acut. Prezentăm cazul unei paciente

care a dezvoltat edem pulmonar unilateral cauzat de regurgitare mitrală acută din infarct miocardic, rezolvat prin aplicare de proteză mecanică de valvă mitrală, monitorizat pe parcursul a 4 ani postintervenţie.

Cuvinte-cheie: edem pulmonar unilateral, insuficienţă mitrală, pneumonie.

Summary. Surgical treatment of unilateral pulmonary edema due to acute myocardial infarction.

Severe acute mitral regurgitation is among the common causes of a lesser-identified complication such as unilateral pulmonary edema. The presence of consolidation syndrome in the upper right lobe could be considered as a suggestion for possible unilateral pulmonary edema in a patient with acute coronary syndrome. We present a case with unilateral pulmonary edema caused by acute mitral regurgitation from myocardial infarction, resolved after valve replacement with a mechanical valve, being monitored during 4 years postoperatively.

Key-words: unilateral pulmonary edema, mitral regurgitation, pneumonia.

Резюме. Хирургическое лечение одностороннего отека легкого вызванного острым инфарктом миокарда.

Тяжелая острая недостаточность митрального клапана является одной из частых причин одностороннего отека легких, а выявление синдрома уплотнения легочной ткани, расположенный в верхней доле правого легкого, может быть подсказкой для правильного диагноза у пациента с острым коронарным синдромом. Представляем случай пациентки, у которой развился односторонний отек легких, вызванный острой митральной регургитацией из-за инфаркта миокарда. Хирургическое лечение с заменой митрального клапана был оптимальным хирургическим лечением его дисфункции и разрешил отек легких с улучшением состояния пациентки, которая наблюдалась 4 года после операции.

Ключевые слова: односторонний отек легких, митральная недостаточность, пневмония.

Introducere. Edemul pulmonar cardiogen reprezintă o manifestare dramatică a insuficienţei acute de inimă stângă. Valvulopatia mitrală sau disfuncţia sistolică şi/sau diastolică a ventriculului stâng produce creşterea retrogradă a presiunii hidrostatice în circuitul pulmonar, cu extravazarea lichidului în spaţiul interstiţial, ulterior şi în alveole. Radiografia toracelui identifică un desen vascular proeminent în zonele pulmonare superioare (liniile Sylla) cu limitele vaselor estompate şi uneori linii Kerley B (mult mai rar, linii A sau C), iar pe măsura umplerii alveolelor cu lichid, pe radiogramă apar zone insulare de umplere alveolară cu limite flu în distribuţie simetrică perihilară cu aspect de imagine „în aripi de fluture" [1]. Diagnosticarea întârziată a edemului pulmonar este descrisă în special în cazurile cu edem pulmonar unilateral [2].

Insuficienţa severă de valvă mitrală instalată acut (prin ruptură de cordaje, cuspă sau de pilieri din traumatism, endocardită sau necroză miocardică) se află printre cauzele frecvente de edem pulmonar unilateral [3-5], care în acest caz este localizat mai des în lobul superior al plămânului drept [2]. Direcţionarea jetului de regurgitare preponderent spre venele pulmonare drepte şi creşterea selectivă a presiunii venoase este mecanismul ce explică dezvoltarea edemului pulmonar unilateral [5].

Prezentam cazul unei paciente care a dezvoltat edem pulmonar unilateral cauzat de regurgitare mitrală acută din infarct miocardic, rezolvat prin aplicare de proteză mecanică de valvă mitrală, monitorizat pe parcursul a 4 ani postintervenţie.

Caz clinic. Pacientă în vârstă de 69 ani, nefumătoare, se prezintă la camera de gardă pentru dispnee apărută de o săptămână, accentuată progresiv până la dispnee de repaus, tuse persistentă, predominant uscată, dureri retrosternale, durată 2-3 min, care au apărut de 2 săptămâni, menţionând la debut un episod de durere cu o durată prelungită şi iradiere în porţiunea inferioară a ambelor hemitorace, însoţite de fatigabilitate şi astenie marcată. Autoadministrarea de medicamente cu efect spasmolitic nu a ameliorat simptomele. ECG efectuată la 4 zile de la debutul simptomelor a fost interpretată de către medicul de familie ca şi fără leziuni ischemice sau necroză, deşi retrospectiv se atestă subdenivelarea segmentului ST cu 1 mm în V4-V6, care se menţine şi pe ECG de la adresarea curentă (*figura 1*).

Examenul clinic a obiectivat ca şi elemente patologice o stare generală gravă, paloare tegumentară cu acrocianoză, matitate în regiunea inferioară a hemitoracelui drept cu abolirea murmurului vezicular în zona respectivă şi diminuare pe celelalte zone pulmonare bilateral, cu raluri umede şi crepitaţii pe aria pulmonară dreaptă, tahipnee (FR 24/min) şi hipoxemie severă (SaO2 la aerul ambiant 75%). S-a constatat o alură ventriculară de 110/min, cu tensiunea arterială de 130/80 mmHg, zgomote cardiace ritmice, suflu sistolic grad IV în focarul mitral, cu iradiere în axilă. Biologic sunt de menţionat un sindrom inflamator cu proteina C reactivă majorată la 7 norme, VSH 70 mm/h, fără leucocitoză şi fără deviere a formulei leucocitare. Procalcitonina, troponina, CFK-MB, INR, K+, ureea, creatinina, bilirubina, ALAT, ASAT în corespundere cu valorile normale.

Ecocardiografia transtoracică a identificat dimensiuni crescute ale atriului stâng cu diametrul anteroposterior de 45 mm, dimensiuni normale ale cavităţii ventriculului stâng, fără hipertrofie, dar cu afectarea relaxării şi semne de hipokinezie a peretelui lateral. Fracţia de ejecţie era 63%. Pe imaginea color se ob-

servă regurgitarea mitrală gradul III-IV (*figura 3*), produsă de ruptura pilierului cu jet antero-medial. Presiunea sistolică în artera pulmonara apreciată la ecografie era de 40 mmHg.

Ecocardiografia transtoracică a identificat dimensiuni crescute ale atriului stâng cu diametru antero-posterior de 45 mm, dimensiuni normale ale cavității ventriculului stâng, fără hipertrofie, dar cu afectarea

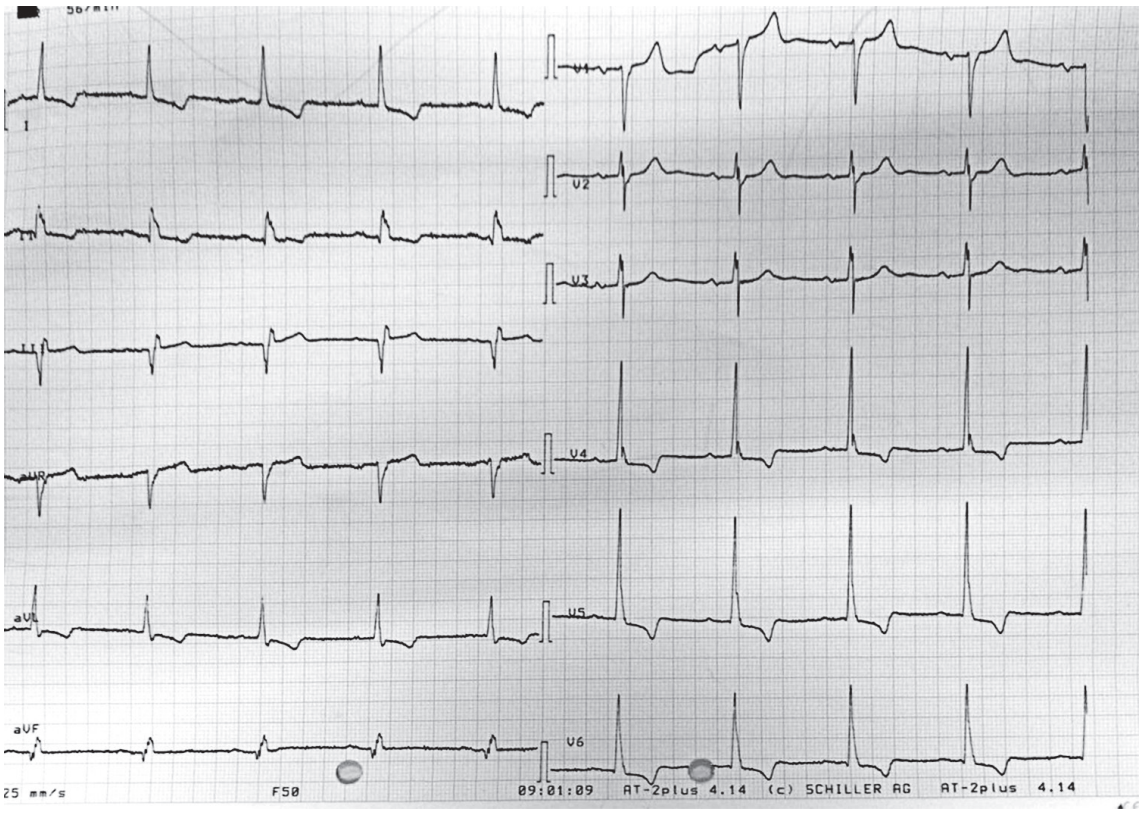


Figura 1. Electrocardiograma la internare

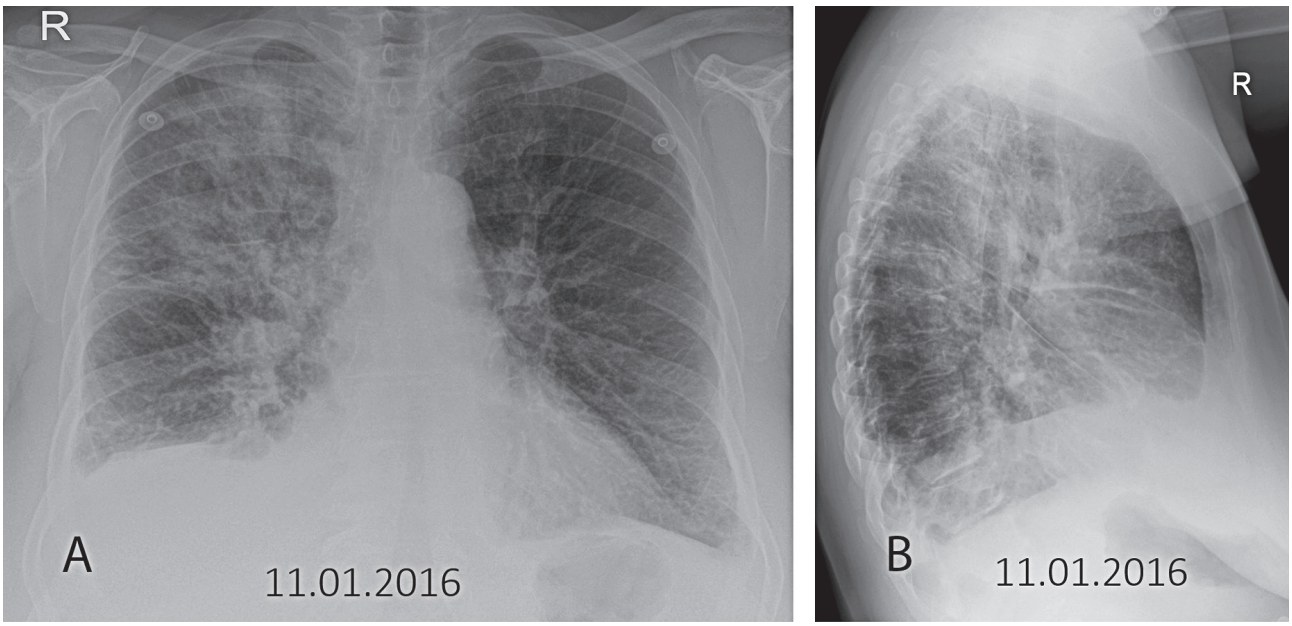


Figura 2. Radiografia toracelui în incidență postero-anterioară (A) și laterală dreaptă (B) demonstrează semne de congestie venoasă pulmonară cu cefalizarea circulației pulmonare, colecție lichidiană pleurală bilateral cu pătrunderea lichidului și în scizurile interlobare, sindrom de consolidare pulmonară în lobul superior pe dreapta caracterizat de opacități confluente cu un contur flu și bronhograma aerică

relaxării și semne de hipokinezie a peretelui lateral. Fracția de ejecție era 63%. Pe imaginea color se observă insuficiență mitrală gradul III-IV (*figura 3*), produsă de modificarea morfologică a pilierului cu ruptură de cordaje (jet antero-medial). Presiunea sistolică în artera pulmonara apreciată la ecografie era de 40 mmHg.

S-a decis încercarea de a compensa medicamentos insuficiența cardiacă și a trata infecția pulmonară (ceftriaxon combinat cu levofloxacina parenteral), iar ulterior – corijarea chirurgicală a valvulopatiei mitrale. Pacienta rămâne a fi afebrilă, dar cu progresarea hipoxemiei SaO2 65% fără oxigen și 90% cu suport de oxigen (flux 5 l/min), apoi ventilație non-invazivă CPAP.

HRCT torace (*figura 4*), efectuată la a 3-ea zi de internare, a pus în evidență colecții lichidiene pleurale bilateral și opacități multiple cu aspect floconos (sindrom alveolar nesistematizat) în câmpul pulmonar superior și mediu pe dreapta, sugestive ca și aspect pentru edemul pulmonar, doar că era cu o distribuție asimetrică. Pe stânga erau prezente unice focare mici de consolidare cu distribuție predominant centrală, perihilar.

Starea pacientei cu agravare în dinamică, desaturează până la SaO2 65% la aerul ambiant și 88% cu

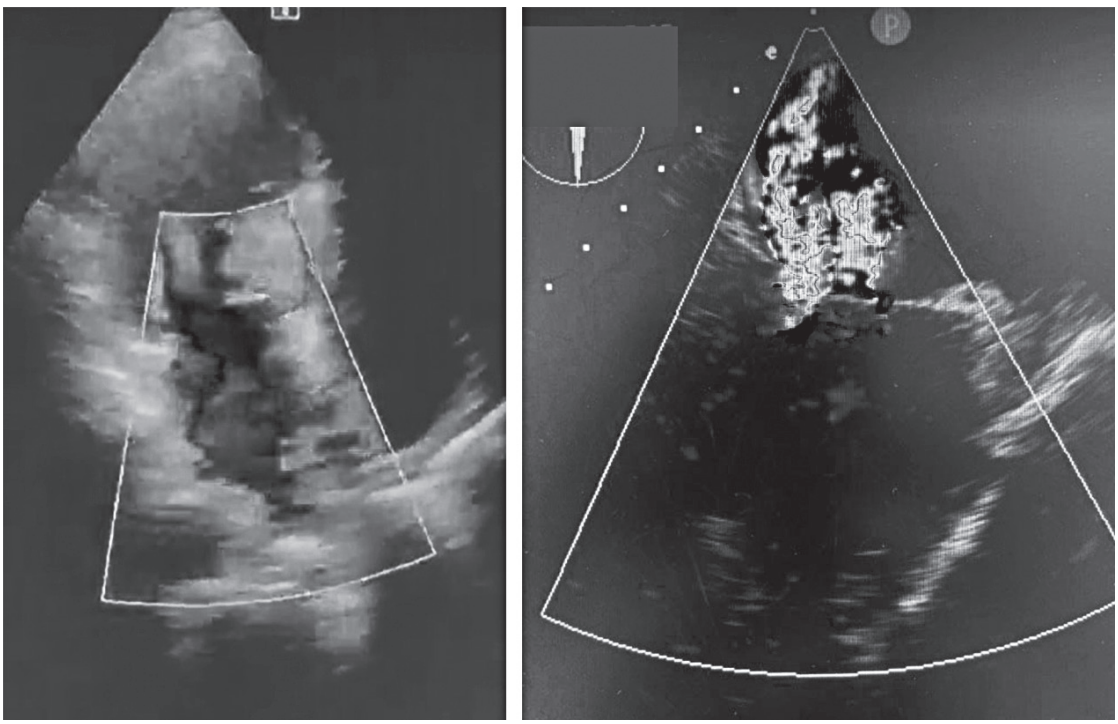


Figura 3. Ecocardiografie transtoracică bidimensională cu Doppler color, incidență parasternală longitudinală. Se observă regurgitarea mitrală grad III-IV cu jet antero-medial

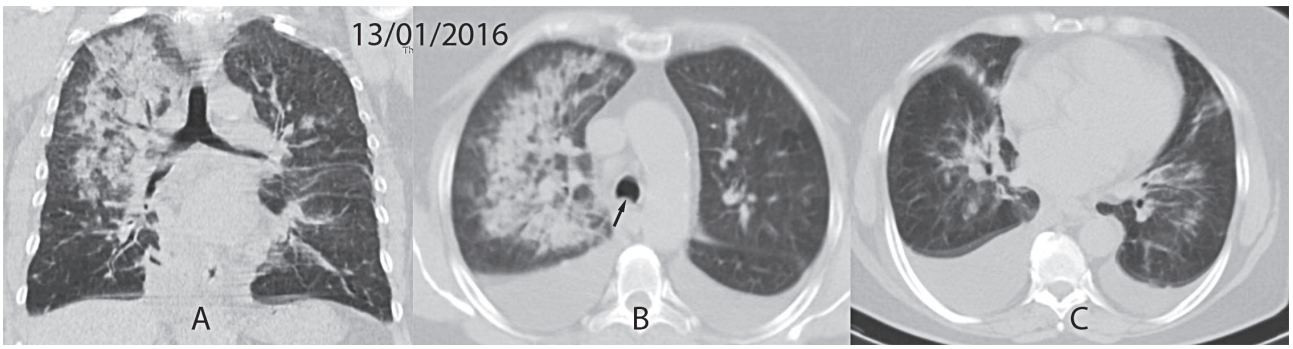


Figura 4. HRCT a cutiei toracice în fereastra parenchimatoasă (reconstrucție frontală – A și secțiuni axiale – B, C) pune în evidență sindrom de consolidare perihilar și lobul superior pe dreapta, pe stânga zone insulare de umplere alveolară (C), dilatații vasculare pulmonare bilateral. Remarcăm artefactele determinate de mișcări respiratorii în timpul efectuării CT, susținute și de aspectul traheii, care se vede a fi în expir (B-săgeată). Colecții lichidiene pleurale bilateral cu pătrunderea în scizura interlobară (C)

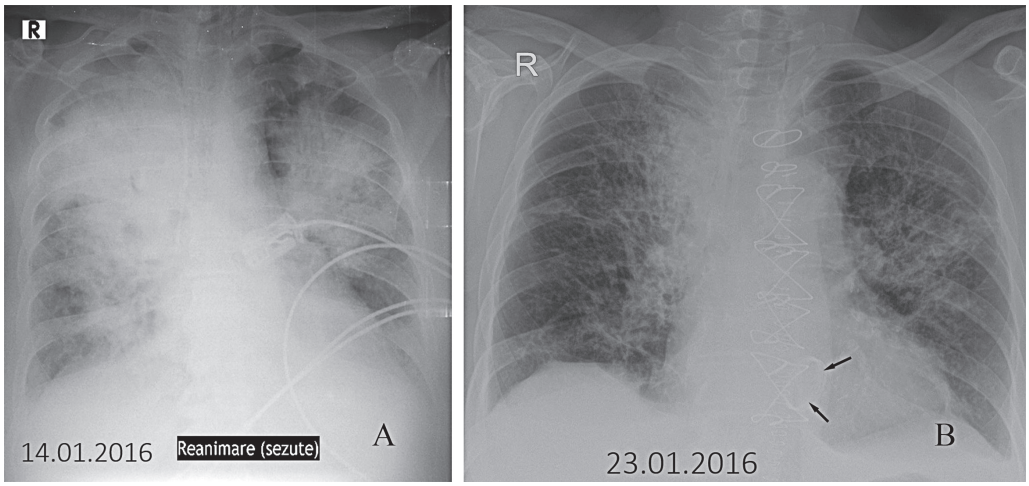


Figura 5. **A** – radiografia toracelui în incidență postero-anterioară la a 4-a zi de la internare demonstrează opacități confluente, de tonalitate hidrică, perihilar bilateral, cu bronhogramă aerică, fiind evidențiată imaginea „în aripi de fluture", dar cu asimetrie, opacitățile fiind mult mai extinse pe dreapta. **B** – radiografia toracelui în incidență postero-anterioară efectuată la 5 zile după protezarea valvei mitrale cu valvă mecanică (săgeți), anuloplastia valvei tricuspide și bypass aorto-coronarian. Se determină resorbția importantă a consolidărilor pulmonare bilateral față de radiografia din 14/01/2016. Remarcăm persistența semnelor de edem pulmonar interstițial bilateral în ariile pulmonare superioare (opacități liniare, linii Kerley, micronoduli, desen reticular), cu redistribuirea circulației pulmonare și resorbția opacităților alveolare. Elevarea cupolelor diafragmatice bilateral, sinusurile costodiafragmatice libere

suport de oxigen și CPAP, a apărut tusea cu spută spumoasă rozată, inițial interpretată ca și hemoptizie. Se atesta și o progresare a semnelor de congestie venoasă și edem pulmonar bilateral la ziua 4 de spitalizare (figura 5A). La angiografie coronariană (18/01/2016) se determină leziuni aterosclerotice trivasculare: stenoză importantă pe artera circumflexă (tromboză subacută) și stenoze neimportante pe descendenta anterioară (*figura 6*).

A fost luată decizia de a opera pacienta de urgență pe indicații vitale (la a 7-a zi de la spitalizare), fiind efectuat by-pass aorto-coronarian pe 2 artere și protezarea valvei mitrale cu proteză mecanică (*figura 7*), cu prezervarea aparatului valvular și anuloplastia valvei tricuspide.

Postoperator pacienta se recuperează rapid, examenul ecografic transtoracic la 4 zile postoperator a decelat o ușoară regurgitare mitrala transprotetică (grad I), fiind remarcată și o evoluție pozitivă a sindromului de consolidare pe radiografia toracelui (*figura 5* B). Pacienta a fost externată la a 7 zi după intervenția chirurgicală. Ultima evaluare efectuată în noiembrie 2020 (peste 4 ani de la episodul acut) a constatat lipsa semnelor clinice de insuficiență cardiacă și lipsa semnelor de congestie venoasă la radiografia toracelui (*figura 8*).

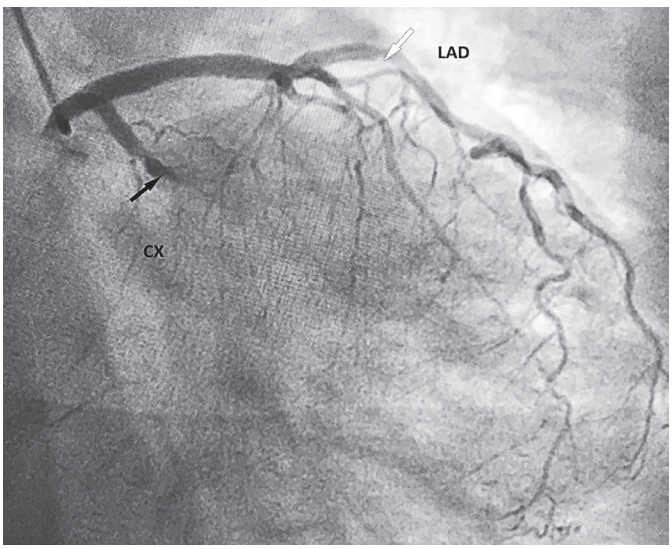


Figura 6. Imagine coronarografică care obiectivizează stenoză importantă pe artera circumflexă (săgeată neagră) și stenoză neimportante la nivelul artei descendente anterioare (săgeată albă)

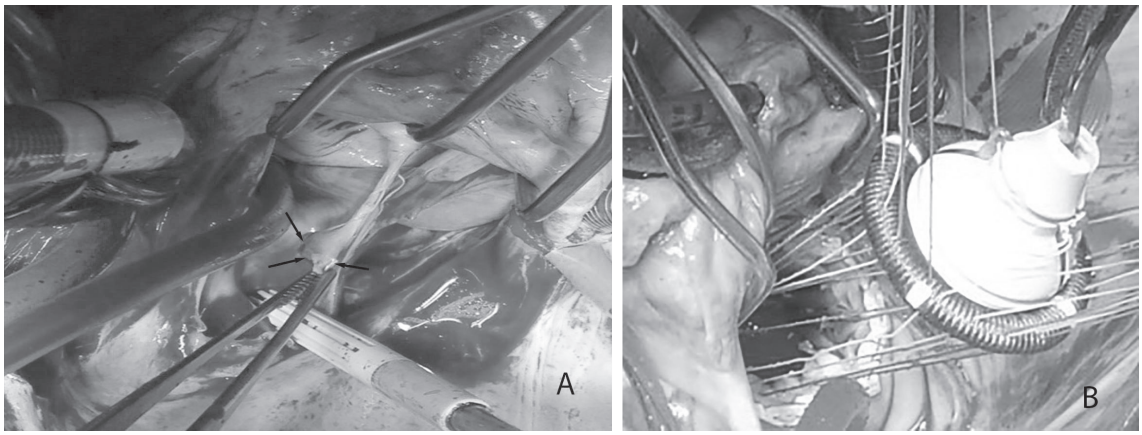


Figura 7. **A** – aspect macroscopic intraopertor al rupturii de mușchi papilar (săgeți). **B** – aspect intraoperator al protezei valvei mitrale

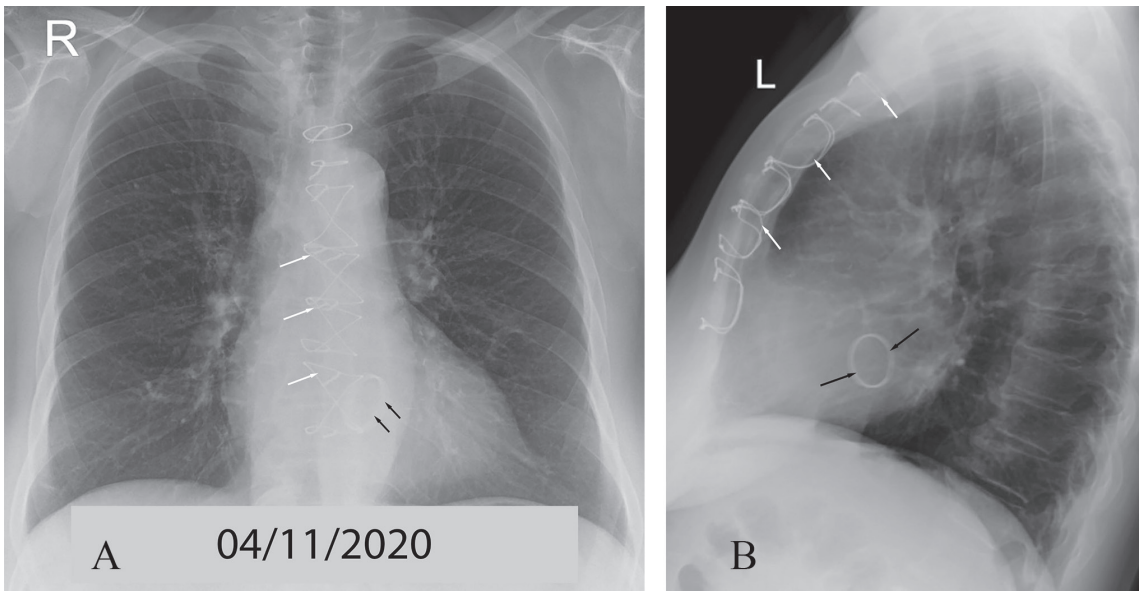


Figura 8. Radiografia toracelui în incidență postero-anterioară (A) și laterală stângă (B) peste 4 ani de la protezarea valvei mitrale atestă câmpuri pulmonare transparente, accentuare de desen pulmonar lobul superior pe dreapta. Se observă opacitatea metalică a valvei mitrale protezate (săgeți negre) și opacități metalice ce traduc suturile aplicate pe stern după toracotomie

Discuții. Cea mai frecventă cauză raportată de edem pulmonar unilateral cardiogen este insuficiența mitrală severă, de obicei acută, secundară infarctului miocardic acut, având o predilecție pentru lobul superior al plămânului drept [2, 6]. Cauzele edemului pulmonar unilateral sunt clasificate ca fiind cardiogene (hipoplazia unilaterală de artera pulmonară, tromboza venelor pulmonare, șuntul congenital sau chirurgical dreapta-stânga (de exemplu, șunt Blalock-Taussig), poziționare laterală stângă îndelungată intraoperator sau postoperator, insuficiența cardiacă acută, ruptura de sept interventricular după infarct miocardic acut, supraîncărcare volemică) sau pulmonare (embolism pulmonar unilateral, emfizem/bule, edem pulmonar de reexpansiune după toracocenteză pentru pneumotorace masiv sau revărsat pleural, sindrom Swyer-James și pneumonie) [2, 6-8].

Un *pattern* imagistic cu prezentare de consolidări pulmonare unilateral, cu debut acut și compromitere importantă a funcției pulmonare la un pacient vârstnic, poate fi interpretat ca și o manifestare a pneumoniei, fiind printre cauzele de rezolvare întârziată a edemului determinat de insuficiență valvulară mitrală acută din sindrom coronarian [2]. Adresarea tardivă la etapa negativării markerilor de citoliză miocardică poate contribui la un management eronat al cazului și creștere a letalității. Valorile crescute ale marcherilor inflamatori de fază acută (VSH, proteină C reactivă, leucocitoză), deși sunt descrise și la pacienții cu infarct miocardic acut, atunci când asociază un sindrom de consolidare unilaterală la un pacient vârstnic

mai des determină inițierea atibioticoterapiei pentru pneumonie, chiar și în absența febrei. Apariția colecțiilor pleurale lichidiene compromite și mai mult funcția respiratorie, pacienții prezentând un disconfort respirator mai important, dar și dificultăți de diagnostic diferențial. Peptidele natriuretice (BNP, NT-proBNP) au valoare predictivă negativă la pacienții cu dispnee acută suspecți de insuficiență cardiacă acută, dar se va ține cont că acestea pot avea valori crescute și în alte boli non-cardiace pneumonia fiind printre ele [9].

Concluzii

Abilitățile practice în examenul clinic al unui pacient cu dispnee acută, în care rapiditatea intervenției influențează mortalitatea, au o importanță majoră pentru decizii clinice, mai ales în condiții cu posibilități diagnostice și terapeutice limitate. În cazul clinic prezentat, pacienta a fost tratată atât pentru edemul pulmonar, cât și pentru infecția pulmonară, iar posibilitatea rezolvării chirurgicale a valvulopatiei în cadrul aceleiași clinici a avut un impact semnificativ pentru supraviețuire și asupra calității vieții acestei paciente după externare.

Bibliografie

1. Botnaru V., et al. *Semiologie radiologică a toracelui.* Chisinau, 2005, 400 p.

2. Handagala R., et al. *Unilateral pulmonary edema: a case report and review of the literature.* J Med Case Rep, 2018. 12(1): p. 219.

3. Legriel S., et al. *Unilateral pulmonary edema related to massive mitral insufficiency.* Am J Emerg Med, 2006. 24(3): p. 372.

4. Raman S. and S. Pipavath. *Images in clinical medicine. Asymmetric edema of the upper lung due to mitral valvular dysfunction.* N Engl J Med, 2009. 361(5): p. e6.

5. Schnyder P.A., et al. *Pulmonary edema associated with mitral regurgitation: prevalence of predominant involvement of the right upper lobe.* AJR Am J Roentgenol, 1993. 161(1): p. 33-6.

6. Attias D., et al. *Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema.* Circulation, 2010. 122(11): p. 1109-15.

7. Akiyama K., et al. *Left-sided unilateral pulmonary edema in postinfarction ventricular septal rupture.* Chest, 1994. 105(4): p. 1264-5.

8. Agarwal R., et al. O*ther causes of unilateral pulmonary edema.* Am J Emerg Med, 2007. 25(1): p. 129-31.

9. Seo H., et al. *Clinical Impact of N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide on Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia.* Am J Med Sci, 2020. 360(4): p. 383-391.

CZU: 616.151:578.834.1
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.42

TROMBOZĂ ARTERIALĂ MULTIPLĂ LA UN PACIENT CU COVID-19

Diana CALARAȘ[1], dr. în șt. med., conf. univ., **Evghenii ARSENI**[2],
Natalia PORCEREANU[2], dr. în șt. med., **Andrei GRIB**[1,2],
Nicolae LUTÎCA[2], **Victor Botnaru**[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: diana.calaras@usmf.md

Rezumat

Infecția cu SARS-COV-2 atinge primar sistemul respirator cu complicațiile emergente, dar poate afecta și alte sisteme și organe, precum să provoace coagulopatii în special la pacienții critici.

Mai frecvent sunt raportate cazurile de tromboză venoasă profundă cu complicații trombembolice pulmonare la pacienții cu COVID-19, și mult mai rar trombozele în pat arterial. Deosebit de rare sunt cazurile de tromboză în mai multe locații concomitent. Se prezintă un caz de tromboză arterială multiplă la un pacient cu COVID-19 și risc cardiovascular sporit.

Cuvinte-cheie: COVID-19, coagulopatie, tromboză mezenterială și coronariană.

Summary. Multiple arterial thrombosis in a COVID-19 patient

SARS-COV-2 infection primarily affects the respiratory system with emerging complications, but can also involve other systems and organs, as well as cause coagulopathy. Cases of deep vein thrombosis with pulmonary thromboembolic complications are commonly reported in critically ill patients with COVID-19, much less frequently encountered is thrombosis in the arterial bed. Particularly rare are cases of concomitant thrombosis in multiple sites. We present a case with multiple arterial thrombosis in a patient with COVID-19 and increased cardiovascular risk.

Key-words: COVID-19, coagulopathy, mesenteric and coronary thrombosis.

Резюме. Множественный артериальный тромбоз при КОВИД-19

Инфекция SARS-COV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, но также может поражать другие системы и органы, и вызывать коагулопатию. Случаи тромбоза глубоких вен с легочными тромбоэмболическими осложнениями обычно регистрируются у пациентов в критическом состоянии пациентов с КОВИД-19. Гораздо реже встречается тромбоз артериального русла. Особенно редко встречаются случаи сопутствующего тромбоза нескольких локализаций. Мы представляем случай множественного артериального тромбоза у пациента с КОВИД-19 и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: КОВИД-19, коагулопатия, мезентериальный и коронарный тромбоз.

Introducere. Pandemia cu SARS-COV-2 a reușit să creeze o percepție generală conform căreia COVID-19 afectează primordial sistemul respirator, dar care poate afecta și alte sisteme și organe.

În ultimul timp sunt publicate mai multe cazuri ce ilustrează tulburările de coagulare emergente infecției COVID-19. Sunt invocate mai multe mecanisme posibile printre care creșterea nivelelor de angiotenzin convertaza II vasoconstrictoare, scăderea nivelelor de angiotenzină vasodilalatoare, furtuna citokinică etc [1].

Datele de literatură sugerează o incidență a trombozei venoase profunde de 25-50% la pacienții critici cu o rată de mortalitate de cca 30-40%. Mult mai rar sunt raportate evenimentele trombotice în patul arterial. Articolul prezintă un caz de tromboză arterială multiplă: coronariană și mezenterică la un pacient cu COVID-19.

Prezentare de caz. Bărbat, 70 ani, pensionar, nefumător, cunoscut cu hipertensiune arterială esențială gr II, angină pectorală de efort CF II, fibrilație atrială paroxistică, dar și diabet zaharat tip II, este internat cu diagnosticul de COVID-19, la a 5-a zi de la debutul simptomelor pentru dispnee la efort fizic mic (mMRC 3-4), tuse seacă, un sindrom inflamator persistent (febră cu valori maxime 38.5˚C, cefalee, astenie fizică marcată), asociate cu o durere toracică.

Examenul obiectiv a relevat un pacient obez (IMC – 31 kg/m2), febril (t – 38, 5˚C), hemodinamic stabil. Statutul respirator atesta o ușoară tahipnee (FR – 20 r/min), crepitații fine difuz bazal bilateral, SaO2 cu aer ambiental – 93%, iar conectat la oxigen prin masca facială cu FiO2 40% SaO2 – 95%. Alte sisteme și organe – fără particularități.

Radiografia toracică la internare pune în evidență opacități alveolare în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral și un scor Brixia de 10. Biologic se prezenta cu o indicii hemoleucogramei și testelor de screening a funcției renale și hepatice în limite normale, cu o glicemie de 10,5 mmol/l, cu markerii inflamatori ușor majorați – PCR – 36 mg/dL, și cu parametrii de coagulogramă în limita valorilor de referință înafară de un fibrinogen de 5,7 mg/dL. Pe fundal de tratament antibacterian, anticoagulant (heparină 30000 UI/zi), antiinflamator (dexametazonă 8 mg), oxigenoterapie cu FiO2 40%, a survenit o ameliorare clinică și radiologică ușoară, cu diminuarea dispneei, cu majorarea indicelui de oxigenare sanguină la 97% cu suport de oxigen și un scor Brixia de 8 pe radiografia efectuată la a 5-a zi de la internare (*fig.1*).

La a 10-a zi de internare, apare o agravare a stării pacientului, condiționată de apariția durerilor difuze în abdomen, dar și a unui disconfort retrosternal de caracter constrictiv. Hemodinamic stabil, SaO2 – 96% fără suport O2. Abdomenul moale, balonat, sensibil la palpare difuz și scaune prezente. Biologic – apariția unei leucocitoze cu valori de 31.8 mii/μl, discordant cu PCR în limite normale.

La ECG au fost identificate semne sugestive de infarct acut de miocard al peretelui inferior al VS cu supradenivelare de segment ST, cu undă Q (*fig.2*), diagnostic susținut și de valorile majorate de 20 ori ale troponinelor cardiace.

Ecocardiografia transtoracică cu Doppler atesta normokinezia ventriculului stâng (VS), o dilatare moderată a cavităților inimii drepte, hipertrofia considerabilă concentrică a miocardului VS, cu funcția de pompă bună (FE – 60%), dar cu disfuncție diastolică și o PSAP = 42 mm Hg.

Examenul ultrasonografic al abdomenului nu a evidențiat semne patologice sau lichid liber în abdomen, iar radiografia abdominală prezenta semne sugestive de ocluzie intestinală (*fig.3*).



Figura 1. **Evoluția radiologică a leziunilor pulmonare.** A – radiografie posteroanterioară efectuată la internare, cu opacități alveolare în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral și un scor Brixia de 10; B – radiografia la a 5-a zi de internare cu resorbția parțială a opacității din câmpul pulmonar mediu pe dreapta, opacități preponderent în sticlă mată în manta pulmonară, scor Brixia 8; C – radiografia la a 10-a zi de la internare constată o evoluție pozitivă cu resorbția parțială a zonelor de consolidare, scor Brixia 7

Considerând majorarea D-dimerilor de cca 20 ori în asociere cu semnele clinice și radiologice sugestive de ocluzie intestinală a fost suspectată tromboza mezenterială, ce necesita confirmare prin angiografia arterei mezenteriale.

Deși pacientul se afla înafara ferestrei terapeutice (debutul simptomelor > 48h) persistența anginei pectorale a impus abordarea invazivă de urgență. Astfel, coronaroangiografia a identificat o leziune monovasculară determinată de ocluzia RCA II-III la 90-95% din lumen.

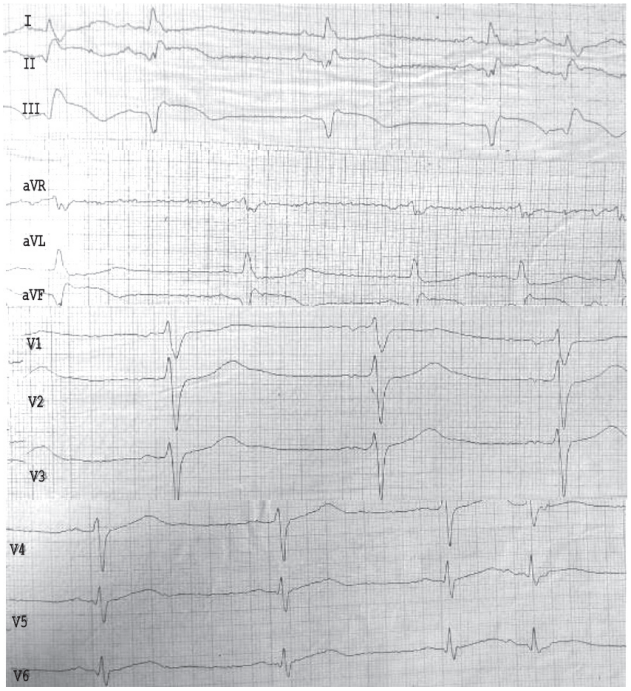


Figura 2. **Traseul electrocardiografic.** Ritm sinusal, frecvența de 64 b/min. Axa electrică orizontală. Supradenivelarea segmentului ST maxim 2,5 mA în III > AVF > II, subdenivelarea reciprocă a segmentului ST maxim 1mm în AVL, I, V1-V2. Undă Q în III > AVF > II – date sugestive pentru ocluzia acută a arterei coronare drepte

Angioplastia coronariană percutanată a permis îmbunătățirea fluxului distal datorită trombaspirațiilor mecanice repetate și implantării a două stenturi farmacologic active, cu restabilirea lumenului arterial (fig.4).

Arteriografia aa. mezenterice și trunchiul celiac a evidențiat a. mezenterică superioară mezenterică superioară stenozată 75-90% (tromboză subocluzivă) în segmentul proximal, ramul ileocolic ocluzat prin tromboză subacută. Trunchiul celiac și a. mezenterică inferioară patente. Angioplastia mezenterică percutanată după extragerea maselor trombotice, predilatări seriate cu balon, implantarea unui stent autoexpandabil s-a soldat cu restabilirea lumenului arterial pe a. mezenterică superioară și un flux distal slab pe ramul ileocolic (*fig.5*).

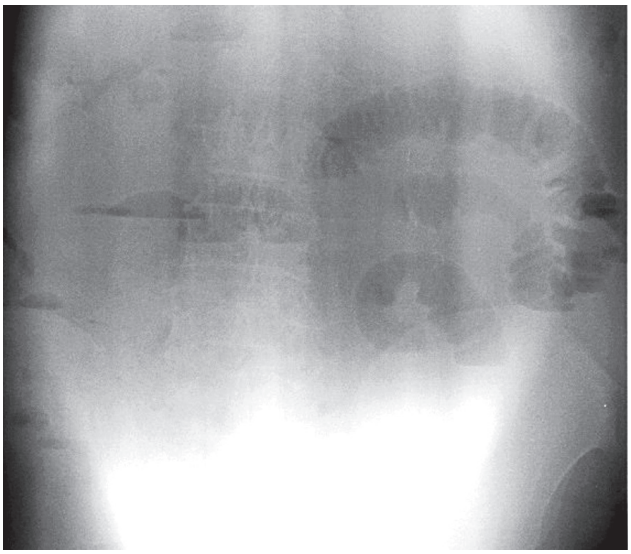


Figura 3. **Radiografie abdominală.** Ansele intestinului subțire destinse, vizualizarea haustrelor colonice. Nivele hidroaerice în proiecția intestinului subțire. Semne radiografice pentru ocluzie intestinală

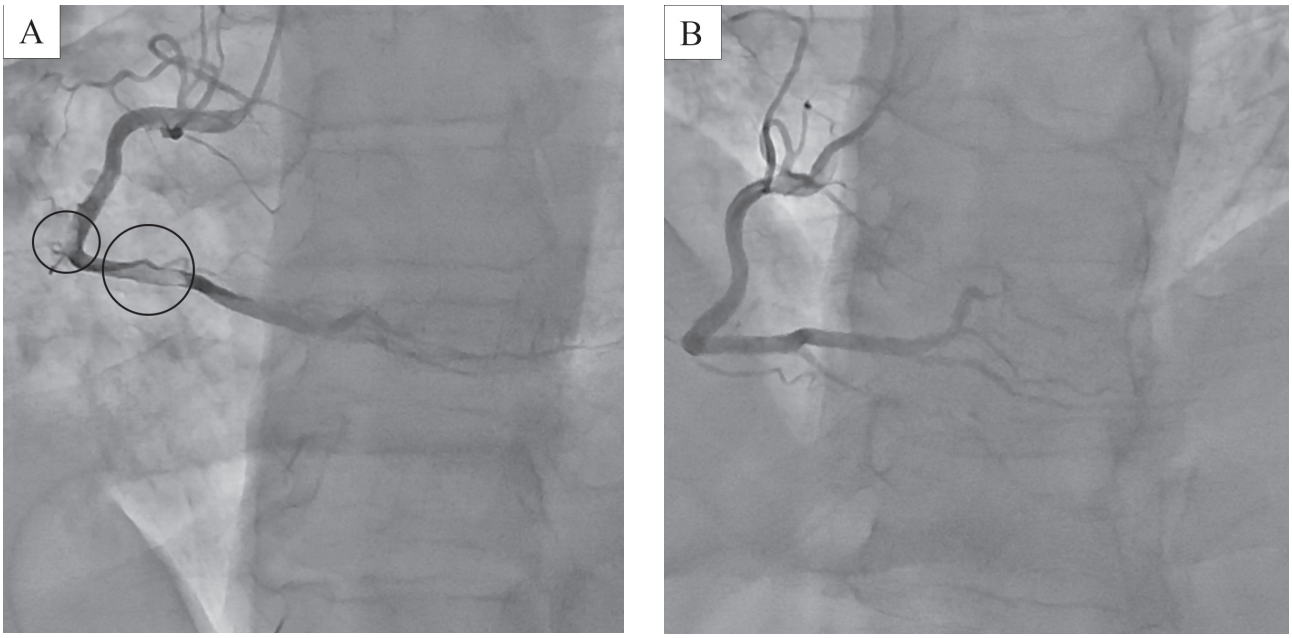


Figura 4. **Coronaroangiografie.** A – Leziune monovasculară pe RCA cu ocluzie la 90-95% din lumen. B – Aspect după angioplastie percutană cu restabilirea lumenului arterial

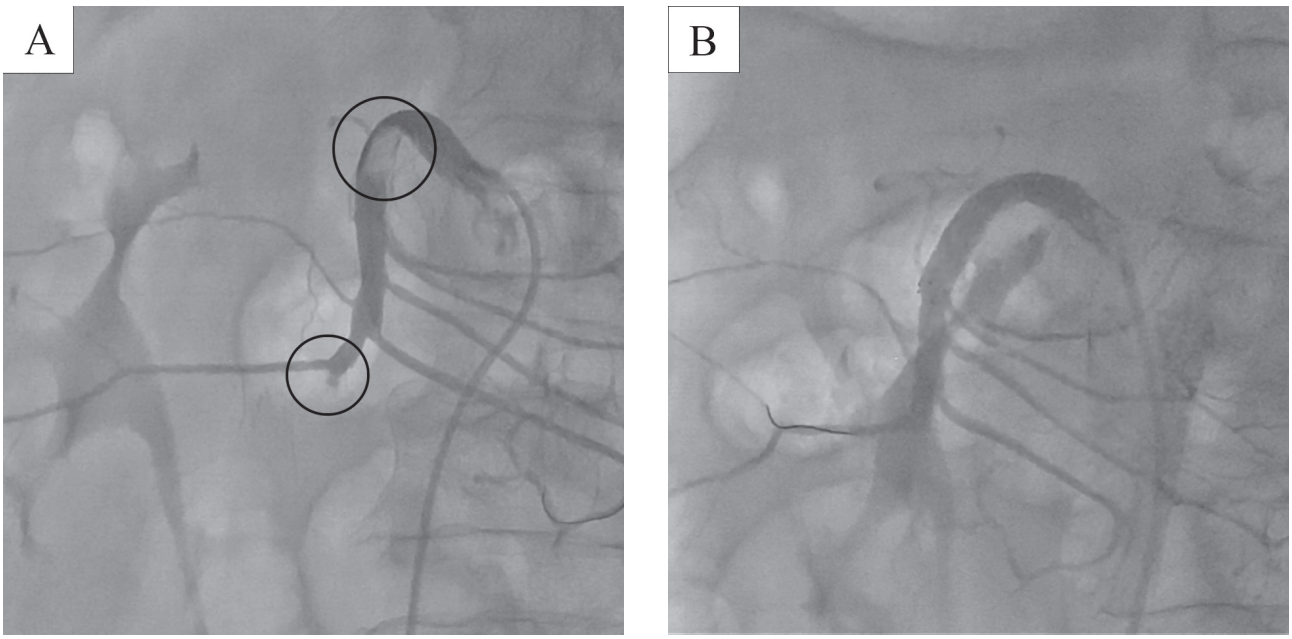


Figura 5. **Arteriografia aa. mezenterice și trunchiul celiac.** A – Ocluzia la 75-90% a arterei mezenterice superioare în segment proximal, ram ileocolic trombozat. B – Aspect după angioplastie mezenterică cu restabilirea lumenului arterial pe a. mezenterică superioară și un flux distal slab pe ramul ileocolic

Pacientul postoperator a fost transferat în secția de terapie intensivă unde i s-a administrat heparină i/v pe liniomat, tratament antibacterian cu meropenem și vancomicină. A doua zi după intervenție apare șocul septic cu insuficiență renală și cardiorespiratorie, iar la 72 de ore survine decesul.

Discuții: Tabloul clinic al COVID-19 este în general determinat de simptome respiratorii și de sindromul inflamator, iar în cazurile grave și de complicațiile asociate pneumoniei și detresei respiratorii, dar și a disfuncției multiple de organe. Totuși, în ultimul timp, apar mai multe publicații ce abordează în special aspectul ce ține de coagulopatia asociată COVID-19 și de răspunsul sistemic procoagulant [2]. În această ordine de idei, COVID-19 crește riscul de tromboză atât în patul arterial, cât și venos. Cazurile de tromboză arterială raportate până în prezent includ ischemia acută de membre, ischemia mezenterică și sindromul coronarian acut [3-6], mai rare fiind cele cu tromboză arterială multiplă.

Mecanismele statutului protrombotic la pacienții cu COVID-19 mai probabil sunt multifactoriale și pot fi incriminate atât disfuncției endoteliale asociate infecției cu producerea excesivă de trombină, factor VIII, factor von Willebrand și fibrinoliză redusă [7], nivelului majorat de fibrinogen, dar și hipoxemiei la pacienții critici prin creșterea vâscozității [8].

Pacientul prezentat a suportat o tromboză arterială acută simultană în 2 teritorii diferite, rezultând cu infarct acut de miocardic cu supradenivelare de segment ST, dar și tromboză mezenterială acută pe fundal de pneumonie prin COVID-19 cu evoluție severă. Deși aceste fenomene trombotice nu au apărut pe teren vascular indemn ca să poată fi în totalitate atribuite infecției COVID-19, totuși statutul arterial alterat prin ateroscleroză (pacient cu diabet zaharat, cunoscut cu angină pectorală de mulți ani) în asociere cu mecanismele procoagulante asociate infecției cu SARS-COV-2 a amplificat cascada de coagulare ce a rezultat în ocluzia critică a RCA, dar și cu tromboza în patul arterei mezenterice. De asemenea, datele recente arată că nivelele de D-dimeri sunt predictori de mortalitate. Cazul prezentat înregistra nivele foarte mari de D-dimeri (majorați de 20 ori) în pofida anticoagulării în doze terapeutice din prima zi de internare, ceea ce susține ipoteza care stipulează că infecția severă de SARS-COV-2 poate declanșa evenimente trombotice, în special la pacienții cu risc cardiovascular.

Atât infarctul acut de miocard, cât și tromboza mezenterială sunt patologii, care fiecare în parte au o morbiditate și mortalitate înaltă. Asocierea acestor două evenimente nefaste la un singur pacient scade dramatic șansele de supraviețuire.

În general, tromboza mezenterială este o cauză rară de catastrofă abdominală. Totuși, datele de literatură raportează alte 13 cazuri de ischemie acută mezenterială asociată cu COVID-19, care aveau vârsta cuprinsă între 9 și 79 ani, erau predominant bărbați, iar cca jumătate dintre ei aveau comorbidități similare cu ale pacientului nostru. Patru din aceste cazuri aveau tromboză concomitentă și în alte paturi vasculare: tromboză de artere cerebrale, tromboză de venă portă și vena mezenterică, artere renale și lienale [9].

Conduita pacienților critici cu COVID-19 se efectuează în baza recomandărilor care continuă să se actualizeze. Există recomandări de tromboprofilaxie a pacienților cu COVID-19 cu evoluție severă, care presupune heparină nefracționată intravenos sau, în lipsa contraindicațiilor, cu heparină cu masă moleculară mică. Dozele necesită a fi ajustate în funcție de statutul de coagulare, funcția organelor, cu doze majorate pentru pacienții supraponderali sau obezi [10].

Orice accident vascular necesită diagnostic și tratament prompt de restabilire a fluxului, iar ischemia mezenterială suplimentar ar impune și intervenția chirurgicală pentru rezecția sectorului de intestin necrotizat, care, din cauza instabilității hemodinamice survenite după intervenție la pacientul nostru, nu a putut fi efectuată.

Concluzie

Complicațiile trombotice la pacienții cu COVID-19 sunt importante, astfel încât coagulopatiile pot fi cauze majore de deces la pacienții cu COVID-19. Acești pacienți necesită monitorizare atentă pentru potențialele complicații pentru a putea fi identificate în timp oportun, or diagnosticul tardiv este asociat cu morbiditate și mortalitate înaltă.

Bibliografice

1. Mezalek, Z.T., et al. *COVID-19 Associated Coagulopathy and Thrombotic Complications.* Clin Appl Thromb Hemost, 2020; 26: p. 1076029620948137.
2. Tang, N., et al. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.* J Thromb Haemost, 2020; 18(4): p. 844-847.
3. Cheung, S., et al. *Superior Mesenteric Artery Thrombosis and Acute Intestinal Ischemia as a Consequence of COVID-19 Infection.* Am J Case Rep, 2020; 21: p. e925753.
4. Kaur, P., et al. *COVID-19 Presenting as Acute Limb Ischaemia.* Eur J Case Rep Intern Med, 2020; 7(6): p. 001724.
5. Perini, P., et al. *Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19.* Lancet, 2020; 395(10236): p. 1546.
6. Cardenes Leon, A., et al. *Acute coronary syndrome and shock in the context of acute COVID-19 infection.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2020; 73(8): p. 678-679.
7. Ranucci, M., et al. *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome.* J Thromb Haemost, 2020; 18(7): p. 1747-1751.
8. Miesbach, W. and M. Makris. *COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation.* Clin Appl Thromb Hemost, 2020; 26: p. 1076029620938149.
9. Singh, B. and P. Kaur. *COVID-19 and acute mesenteric ischemia: A review of literature.* Hematol Transfus Cell Ther, 2021; 43(1): p. 112-116.
10. Thachil, J., et al. *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.* J Thromb Haemost, 2020; 18(5): p. 1023-1026.

CZU: 616.24-002-07:616.98:578.828
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.43

PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL PNEUMONIILOR LA PACIENȚII HIV INFECTAȚI

Eugenia SCUTARU

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

Rezumat.
Infecțiile pulmonare rămân o cauză principală de morbiditate și mortalitate la persoanele HIV infectate și una dintre cele mai frecvente cauze de internare în spitale a acestor pacienți. Deseori stabilirea diagnosticul de pneumonie la pacienții cu imunitate compromisă este dificilă, existând un spectru larg de infecţii oportuniste (bacteriene, fungice, virale, parazitare, tuberculoase etc.), dar și o listă extinsă de alte cauze de febră și modificări imagistice pulmonare, cum ar fi embolii, tumori, atelectazii, sau dezvoltarea simultană a infecțiilor în alte sisteme de organe (digestiv, renal), fiind necesare mai multe investigații pentru confirmarea diagnosticului la imunocompromis față de pacientul imunocompetent.
Cuvinte-cheie: pneumonie, imunosupresie.

Summary. Clinical presentation and diagnosis of pneumonia in HIV-infected patients.
Pulmonary infections remain one of the most important causes of morbidity and mortality in HIV-infected people, and one of the most common causes of hospital admission of these persons. It is often difficult to diagnose pneumonia in patients with compromised immunity, with a wide range of opportunistic infections (bacterial, fungal, viral, parasitic, tuberculosis, etc.), but also an extensive list of other causes of fever and lung imaging changes, such as pulmonary embolism, tumors, atelectasis, or the simultaneous development of infections in other systems (digestive, renal), requiring more tests to confirm the diagnosis in immunocompromised patient compared to the immunocompetent.
Key-words: pneumonia, immunosuppression.

Резюме. Клиническая картина и диагностика пневмонии у ВИЧ-инфицированных.
Инфекции легких остаются основной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных и одной из наиболее частых причин госпитализации таких пациентов. Часто бывает трудно диагностировать пневмонию у пациентов с ослабленным иммунитетом, так как существует широкий спектр оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных, паразитарных, туберкулез), а также обширный список других причин лихорадки и радиологических изменений легких, такие как эмболия, опухоли, ателектаз или одновременное развитие инфекций в других органах (пищеварительной, почечной систем), требующие дополнительных исследований для подтверждения диагноза у пациента с иммунодефицитом по сравнению с иммунокомпетентным.
Ключевые слова: пневмония, иммуносупрессия.

OMS estimează că 38 milioane de persoane sunt HIV infectate în întreaga lume. Și în Republica Moldova, infecția HIV este o problemă majoră de sănătate publică, numărul cazurilor noi fiind în continuă creștere, în 2019 înregistrându-se 940 cazuri de infecții cu virusul imunodeficienței umane, dintre care la 241 persoane a fost stabilit stadiul SIDA [9].

Infecția HIV determină supresia imunității adaptative și celei înnăscute, modificări majore fiind exprimate în răspunsul imun celular, care rezultă din distrugerea limfocitelor T CD4 infectate, celule de bază în răspunsul imun celular, dar și umoral. Are loc reducerea producerii de IL-2 cu rol important în proliferarea limfocitară și în activarea limfocitelor T citotoxice. În infecția HIV are loc scăderea numărului de limfocite T helper cu 50 celule/mm3/an până la stadiul SIDA, în care valorile vor scădea până sub 100 celule/mm3; din acest motiv pacienții cu HIV sunt foarte vulnerabili la infecții, inclusiv cu germeni oportuniști [2].

Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA poate varia în dependență de numărul limfocitelor T (CD4+): când depăşeşte 200 /µl – cei mai frecvenți agenţi patogeni sunt *S.pneumoniae, Staph. aureus, H.influenzae, M.tuberculosis.* În cazurile cu numărul T-helperilor (CD4+) sub 200 /µl, la patogenii menționaţi se asociază şi alte bacterii (S.viridans, enterococi, Pseudomonas aeruginosa, tulpini intraspitaliceşti de GMR), *Pneumocystis jiroveci, Aspergillus,* micobacteriile, virusurile, mai frecvent cele din familia *Herpesviridae – Herpes simplex virus, Varicella-Zoster virus, Cytomegalovirus hominis (CMVh), Epstein-Barr virus.* În peste 20% cazuri pneumoniile sunt provocate de infecţii mixte [3, 4].

Factori de risc majori pentru pneumonii sunt numărul scăzut de limfocite T CD4, neadministrarea tratamentului antiretroviral (TARV), fumatul, consumul de droguri și hepatitele cronice infecțioase [3].

Manifestările clinice ale pneumoniei la imunocompromiși sunt modeste. Atât agenții patogeni obișnuiți, cât și germenii condiționat patogeni, tind să producă manifestări clinice și radiologice similare. Aspectul imagistic este dependent de agentul cauzal, de tipul și gradul imunosupresiei, variind de la sticlă mată, consolidări, leziuni interstițiale, chisturi, noduli până la cavități, cu extindere și distribuție diversă [5].

Confirmarea infecțiilor oportuniste este deseori dificilă. În pofida progreselor realizate în domeniul microbiologiei, confirmarea etiologică a pneumoniilor la pacienții cu statut HIV pozitiv se reușește doar în aproximativ 50% dintre cazuri. Spectrul bacterian este similar la HIV infectați și la pacienții imunocompromiși neinfectați [6]. Într-un studiu observațional prospectiv, care a inclus 331 de cazuri consecutive de pneumonii la pacienții infectați cu HIV din Spania, Cillóniz și colab.[7] au descris etiologia microbiană la această populație. Conform acestei cercetări, S. pneumoniae a fost izolat în 30%, *P. jirovecii* 13%, etiologie mixtă 11%, virusuri respiratorii 5%, *Haemophilus influenzae* 2% și *Staphylococcus aureus* 2%. Predictori pentru pneumonia bacteriană au fost: debutul acut (≤ 5 zile de la apariția simptomelor), profilaxia cu co-trimoxazol, nivelul proteinei C reactive ≥ 22 mg/dL și coinfecția cu virusul hepatitei C, iar predictori ai pneumoniei pneumocistite au fost: fumatul, nivelul leucocitelor sub 4 x 10 12/L, LDH peste 598 U/L și prezența infiltrațiilor pulmonare multilobare. Infecția HIV în 83% cazuri a fost diagnosticată anterior internării, dintre care 51% urmau TARV, iar 17% au fost diagnosticați primar. Într-un alt studiu, efectuat în Brazilia, în care majoritatea pacienților administrau TARV neregulat sau refuzau acest tratament, cauza pneumoniilor a fost confirmată în 64% cazuri, agenții patogeni având o frecvență diferită [8]: *P. jirovecii* (36%), *M. tuberculosis* (20%), *S. pneumoniae* și *Rhinovirus* (câte 15%), virusul gripal (10%), *M. pneumoniae* (8%), și *C. pneumoniae* (5%). Infecțiile mixte au fost raportate în 34% dintre cazuri. Aceste 2 cercetări demonstrează etiologii variate ale pneumoniilor la HIV infectați în funcție de administrarea sau neadministrarea terapiei antiretrovirale.

Pacienții HIV în cadrul infecției pneumococice pot prezenta bacteriemii și pneumonii extinse cu evoluție gravă în 15-25% [7, 9], prin aceasta argumentându-se necesitatea testelor urinare pentru *Str.pneumoniae* și a hemocuturilor. Riscul pentru contracararea pneumoniei fiind determinat și de bolile preexistente și de tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezența tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrice, cateterelor intravenoase, care prin lezarea barierele de protecție favorizează infectarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele și tegumentele.

De asemenea, fungii sunt agenți cauzali majori ai infecțiilor oportuniste la pacienții imunocompromiși, prin diseminare progresând până la infecții sistemice (pneumocistoză, criptococoză, histoplasmoză, talaromicoză etc.) [10]. Manifestările clinice și radiologice nu sunt patognomonice pentru pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* (PJP). Expresia imagistică a PJP poate fi foarte diversă. Cele mai frecvente pattern-uri sunt: nodular (opacităţi nodulare multiple nesistematizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de ţesut pulmonar normal – aspect în mozaic); leziuni tip sticlă mată, în distribuţie omogenă (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fondalul căreia se vizualizează structurile vasculare şi bronşice, cu afectarea preponderentă a lobilor superiori, segmentelor apicale ale lobilor inferiori); pattern interstiţial, caracterizat prin opacităţi liniare septale şi nonseptale, asociate sau nu cu arii de sticlă mată şi consolidări. Mai rar, se atestă cavităţi (pneumatocele sau chisturi), limfadenopatii mediastinale/hilare, noduli excavaţi [11, 12].

Fungul nu poate fi izolat pe medii de cultură, pentru un diagnostic pozitiv sunt necesare: microscopia sputei cu coloraţiile Wright-Giemsa, Papanicolau sau Gram-Weigert cu decelarea trofozoiţiilor sau prin determinarea chisturilor, care pot fi colorate prin metoda Gomori-Grecott, cu toluidină blue sau calcofluor alb. O sensibilitate mai mare au lavajul bronhoalveolar și biopsia pulmonară (>90%), față de examenul sputei (40-90%). O altă metodă cu specificitatea și sensibilitate mai înaltă este reacția de imunofluorescenţă (cu anticorpi monoclonali fluorescenţi) în probele din spută indusă, lavajul bronhoalveolar; se pot determina atât formele chistice, cât și trofozoide. Pentru confirmarea PJP este utilă și testarea marcherilor serologici, biologici: S-adenosylmethionine, LDH, (1R3)-b-D-glucan. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) rămâne o metodă de perspectivă pentru decelarea pneumocistului [13].

C.neoformans serotip A poate cauza infecții la imunocompromiși, inclusiv la pacienții HIV-infectați. Radiologic criptococoza se prezintă cu consolidări alveolare, limfadenopatie hilară, noduli pulmonari, mai des multipli. La pacienții cu SIDA cu imunodeficit sever cu un nivel al CD4+ sub 100 celule/ml sunt remarcate mai des infiltrațiile interstițiale, limfadenopatia, astfel apărând dificultăți de diferențiere a criptococozei pulmonare de pneumonia pneumocistică.

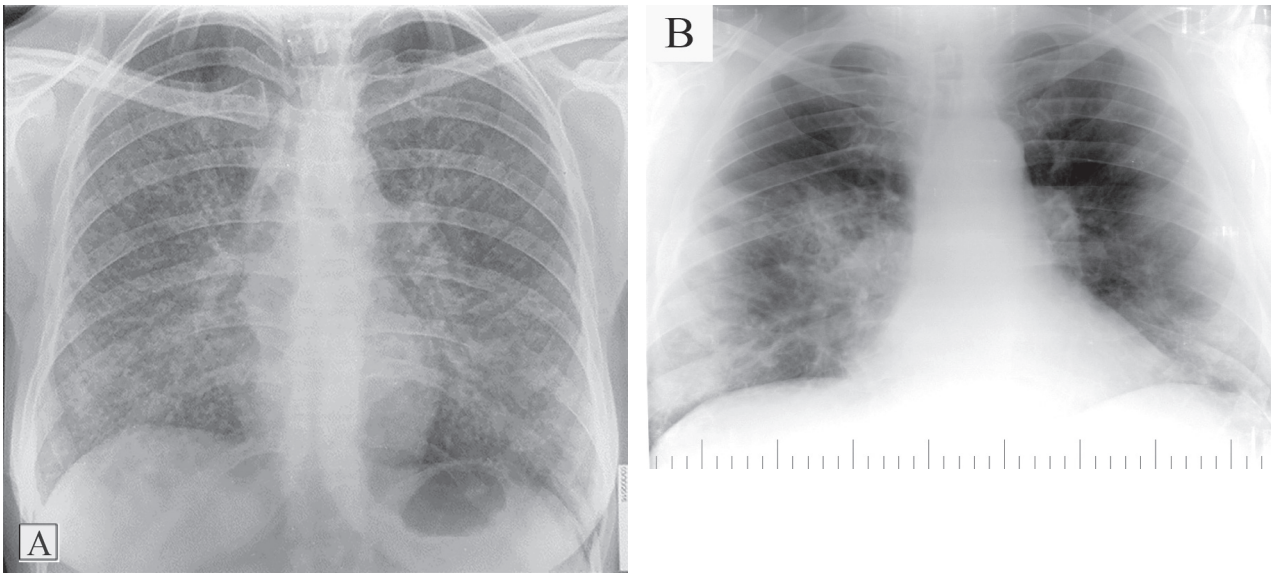


Figura 1. Pacientă, 35 ani, primar diagnosticată cu infecție HIV (viremie – 385000 copii/ml și CD4+ 5/μl) prezintă sindrom de impregnare infecțioasă, dispnee la efort fizic mic (MRC III), tuse seacă periodică, imagistic (figura 1A și 1B) cu arii extinse de opacități tip „sticlă mată", bilaterale, preponderent în lobii superiori, alternate cu zone de țesut pulmonar normal, îngroșarea septurilor interlobare și intralobulare, pe fondalul acestor se atestă multiple chisturi cu pereți groși în câmpurile pulmonare medii și inferioare. Examenul microscopic al sputei a pus în evidență pneumocistul. Testele funcționale respiratorii cu modificări ventilatorii mixte (VEMS – 60%, CVF – 51%, VEMS/CVF – 98%). Pneumonia s-a rezolvat sub tratament cu co-trimoxazol și corticosteroizi

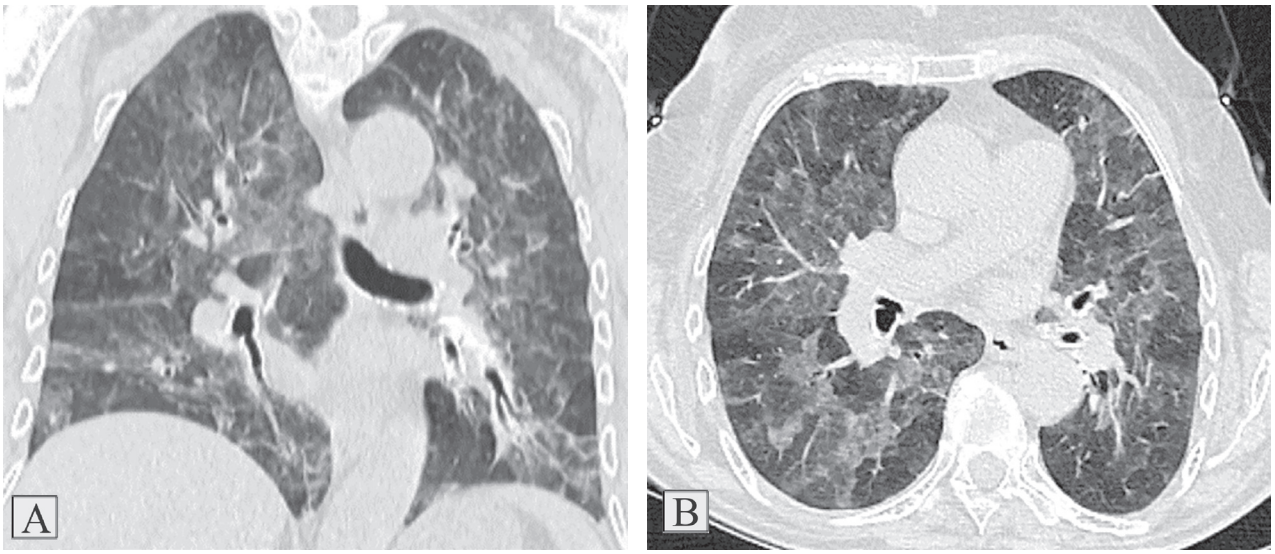


Figura 2. Pacientă, 67 ani, primar diagnosticată cu infecție HIV (viremie – 42800 copii/ml CD4 6 celule/μl, CD8 307 celule/μl) menționează debut de o lună cu dispnee în repaus, tuse cu expectorații mucopurulente minime, febră. Tomografic (figura 2A și 2B) se atestă zone extinse de atenuare crescută de tip "sticlă mată" din contul îngroșării septurilor interlobulare, interstițiului intralobular, alternând cu zone de țesut pulmonar normal, distribuire de tip mozaic. În examenul microscopic al aspiratului bronșic s-au determinat criptococi

Criptococoza se confirmă prin detectarea fungului în țesuturi sau în fluide, prin cultura pozitivă, obținută din sânge, LCR, spută, lavaj bronhoalveolar sau urină, materialul din leziunile cutanate. Se utilizează medii de cultură speciale pentru fungi: agar-agar de dextroză Sabaraud fără cicloheximidă. Coloniile apar în timp de 2-5 zile, dar creşterea poate fi mai întârziată, în probele cu organisme puține. *C.neoformans* uneori se poate detecta în prelevatele biologice prin microscopie directă, prin vizualizarea capsulei. Levurile rotunde/ovale apar înconjurate de o capsulă, care se colorează intens cu mucicarmină (metoda Mayer), în culoare trandafirie. Într-un frotiu colorat cu tuş (cerneală de India) celulele levurice apar înconjurate

de un halou clar (capsula groasă), cu excepția celulelor cu înmugurire. Alte colorații utile includ alcian albastru, Gomori metenamină argint, acid periodic Schiff (PAS) şi Masson-Fontan argint. În țesutul biopsat se văd levurile încapsulate cu dimensiunile 5-10 microni. În țesuturi *C.neoformans* se mai poate identifica şi prin imunofluorescență. Un test de aglutinare sau ELISA poate detecta antigenele capsulare ale *C. neoformans* în sânge, în LCR sau în urină. Acest test nu poate fi pozitiv în formele localizate ale bolii (de exemplu, la nivel pulmonar). Metodele serologice nu sunt utile, deoarece anticorpii sunt adesea detectați și la sănătoşi [13, 14].

Infecțiile pulmonare de etiologie virală, de asemenea, au o rată înaltă la pacienții cu imunodeficite severe. Cele mai frecvente sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus, Varicella-Zoster virus,* cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), dar și virusul gripal, paragripal, rinovirusul. Pneumoniile au o evoluție severă, cu o letalitate înaltă, la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă constituie 50%.

Infecția cu citomegalovirus (CMVh) dezvoltată la un pacient HIV infectat definește SIDA, de obicei, la pacienții cu număr foarte scăzut de celule CD4+ (<50 /mm3). Poate evolua cu pneumonii interstițiale difuze, cu un prognostic nefavorabil. Leziunile pulmonare pot fi exprimate imagistic prin infiltrații alveolare și interstițiale, noduli și îngroșări ale pereților bronșici [15]. Cea mai frecventă manifestare a infecţiei cu CMVh este retinita (în 85% din toate cazurile) şi se caracterizează prin necroza hemoragică a retinei. Alte manifestări ale infecţiei cu CMVh sunt enterocolita, gastrita, esofagita, hepatita, encefalita.

Un diagnostic pozitiv poate fi stabilit în baza semnelor, simptomelor clinice şi prin evidenţierea CMVh în ser sau bioptat (prin PCR). PCR ne permite şi evaluarea ADN-emiei. Un test diagnostic de perspectivă este testul QuntiFERON-CMV [16, 17]. Imunosupresia HIV-indusă amplifică riscul de apariție a infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase, adesea cu implicarea unor tulpini rezistente la antibiotice, cu potențial sever și/sau recidivant. Markerii surogat ai apariției și spectrului infecțiilor bacteriene sunt nivelul limfocitelor CD4 și viremia HIV. Datorită manifestărilor clinico-biologice adesea atipice, este nevoie de un grad de suspiciune ridicat pentru un diagnostic precoce, utilizând metode microscopice, molecular-genetice și bacteriologice.

Planul de investigare a pacienţilor imunocompromişi trebuie să includă obligatoriu examenul microbiologic complex al probelor respiratorii (spută, aspiratele bronşice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronşică sau periaj pe cateter etc.). Este necesar examenul sputei la flora banală, la *Pneumocystis jiroveci,* la micobacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproductivă se recomandă stimularea expectoraţiei prin inhalarea de soluţie salină hipertonică. Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor la pacienții imunocompromişi vor fi recomandate și testele serologice sau detectarea antegenilor, PCR, reacția de imunofluorescență (RIF).

Printre multiplii factori care agravează evoluția pneumoniei la un imunocompromis, de rând cu gradul de imunosupresie, sunt comorbiditățile, factorii etiologici variați, inclusiv microorganisme oportuniste și tulpinile de patogeni nosocomiali cu o virulență sporită și un spectru variat de antibiorezistență. Pneumonia la o gazdă compromisă de cele mai multe ori asociază evoluția complicată, eșecul terapeutic, de rând cu diagnosticul diferențial dificil, cheltuielile semnificative de resurse medicale, rezolvarea întârziată, sechelele.

Bibliografie

1. Benito N., et al. *Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century.* European Respiratory Journal, 2012. 39(3): p. 730-745.
2. Botnaru V, Brocovschi V., Cemîrtan S., *Elemente de imunologie.* 2020: p. 209-210.
3. Kohli, R., et al. *Bacterial Pneumonia, HIV Therapy, and Disease Progression among HIV-Infected Women in the HIV Epidemiologic Research (HER) Study.* Clinical Infectious Diseases, 2006. 43(1): p. 90-98.
4. Fitzpatrick, M.E., K.M. Kunisaki, and A. Morris, *Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy.* AIDS (London, England), 2018. 32(3): p. 277-292.
5. Kaplan, J.E., et al. *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents.* MMWR Recomm Rep, 2009. 58(4): p. 1-207.
6. Cillóniz, C., et al. *Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients.* Expert Review of Anti-infective Therapy, 2018. 16(7): p. 579-588.
7. Cilloniz, C., et al. *Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome.* Eur Respir J, 2014. 43(6): p. 1698-708.
8. Figueiredo-Mello, C., et al. *Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV.* Medicine (Baltimore), 2017. 96(4): p. e5778.
9. Perelló, R., et al. *Predicting bacteremic pneumonia in HIV-1-infected patients consulting the ED.* Am J Emerg Med, 2010. 28(4): p. 454-9.
10. Limper, A.H., et al., *Fungal infections in HIV/AIDS.* Lancet Infect Dis, 2017. 17(11): p. e334-e343.
11. Kanne, J.P., D.R. Yandow, and C.A. Meyer, *Pneu-*

mocystis jiroveci Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. American Journal of Roentgenology, 2012. 198(6): p. W555-W561.

12. Salzer, H.J.F., et al. *Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia.* Respiration, 2018. 96(1): p. 52-65.

13. Summers, N.A. and W.S. Armstrong. *Management of Advanced HIV Disease.* Infectious disease clinics of North America, 2019. 33(3): p. 743-767.

14. Botnaru, V., et al. *Cryptococcosis – A common fungal infection in immunosuppressed patient.* Pneumologie, 2014. 63: p. 156-163.

15. Skalski, J.H. and A.H. Limper. *Fungal, Viral, and Parasitic Pneumonias Associated with Human Immunodeficiency Virus.* Semin Respir Crit Care Med, 2016. 37(02): p. 257-266.

16. Crough, T. and R. Khanna. *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside.* Clinical microbiology reviews, 2009. 22(1): p. 76-98.

17. Perello, R., et al. *Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy.* BMC Infectious Diseases, 2019. 19(1): p. 1030.

CZU: 616.24-073:578.828
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.44

DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTICAREA ATINGERILOR PULMONARE LA BOLNAVII IMUNOCOMPROMIȘI DIN INFECȚIA HIV

Olga BERNAS[1,2], **Dumitru CHESOV**[1,3], dr. în șt. med.,
Eugenia SCUTARU[1], asist. univ., **Liubovi NEPOLIUC**[2],
Ion HAIDARLÎ[2], dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Victor BOTNARU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova,
[3]Centrul de cercetări din Borstel, Borstel, Germania

e-mail: bernas.olga@gmail.com

Rezumat.

Afectările pulmonare la pacienții imunocompromiși din HIV sunt printre cele mai frecvente complicații ale bolii și constituie cauza majoră de deces al acestor pacienți. Diagnosticul corect și oportun este crucial pentru pronosticul acestor bolnavi. Prezentul articol descrie un caz clinic cu dificultăți în diagnosticarea leziunilor pulmonare la un pacient imunocompromis din HIV, etiologia cărora a fost stabilită doar postmortem.

Cuvinte-cheie: sarcom Kaposi, HIV, tuberculoză.

Summary. Diagnostic challenges in lung involvements in HIV immunocompromised pattinets.

Lung involvement in immunocompromised HIV patients is one of the most common complications and is the leading cause of death in these patients. Correct and timely diagnosis is crucial for the prognosis of these patients. This article presents a clinical case of difficult to diagnose lung lesions in an HIV patient, whose etiology was resolved only postmortem.

Key-words: Kaposi's sarcoma, HIV, tuberculosis.

Резюме. Трудности диагностики поражения легких у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией

Легочные осложнения у пациентов с ВИЧ отмечаются наиболее часто и являются основной причиной смерти этих больных. Правильный и своевременный диагноз имеет решающее значение для прогноза жизни у этих пациентов. В данной статье представлен клинический случай с поражениями легких, ассоциированными с ВИЧ, этиология которых была установлена лишь после смерти.

Ключевые слова: саркома Капоши, ВИЧ, туберкулез.

Introducere. Plămânul este printre organele cel mai frecvent afectate la persoanele imunocompromise din infecția HIV. Astfel, 70% dintre bolnavii HIV pozitivi dezvoltă cel puțin o complicație respiratorie pe parcursul evoluției sindromului de imunodeficiență achiziționată (SIDA) [1]. Complicațiile pulmonare asociate SIDA rezultă din deteriorarea progresivă a sistemului imun și expunerea sistemului respirator la factorii mediului ambiant. Spectrul afecțiunilor pulmonare la persoanele imunocompromise din HIV este variat, fiind dominat de infecțiile respiratorii și procesele neoplastice. Pneumoniile bacteriene, de rând cu tuberculoza pulmonară, sunt cele mai frecvente infecții pulmonare întâlnite la pacienții HIV, în timp ce sarcomul Kaposi este cea mai frecventă neoplazie la acești pacienți [2]. Diversitatea etiologică a leziunilor pulmonare la persoanele HIV pozitive poate genera situații, în care diagnosticul diferențial al acestora să constituie o adevărată provocare pentru clinician. Considerarea detaliilor anamnezei și particularităților simptomelor clinice, corelate cu rezultatele examinărilor paraclinice, asigură de regulă identificarea soluțiilor corecte în situațiile de dilemă și evitarea eroriilor cu implicații nefaste. În lucrarea de față analizăm un caz clinic cu dificultăți diagnostice ale leziunilor infiltrative pulmonare, etiologia cărora a fost rezolvată doar postmortem.

Caz clinic. Bărbat, 30 de ani, spitalizat pentru tuse cu expectorații muco-purulente în volum de aproximativ 30 ml timp de o zi, dispnee mMRC-3, pierdere ponderală, cefalee, periodic vomă și febră.

Doi ani mai devreme pacientul fusese confirmat cu infecție HIV, tot atunci diagnosticat cu pneumonie pe stânga (figura 1). A urmat tratament antibacterian în ambulatoriu. Culturile din spută și aspirat bronșic aferente episodului de pneumonie au fost negative la flora bacteriană nespecifică, fungi și M. tuberculosis. Tabloul endobronșic evaluat la bronhoscopie, la acea etapă, corespundea unei bronșite cronice simple. Pacientul a refuzatat tratamentul antiretroviral.

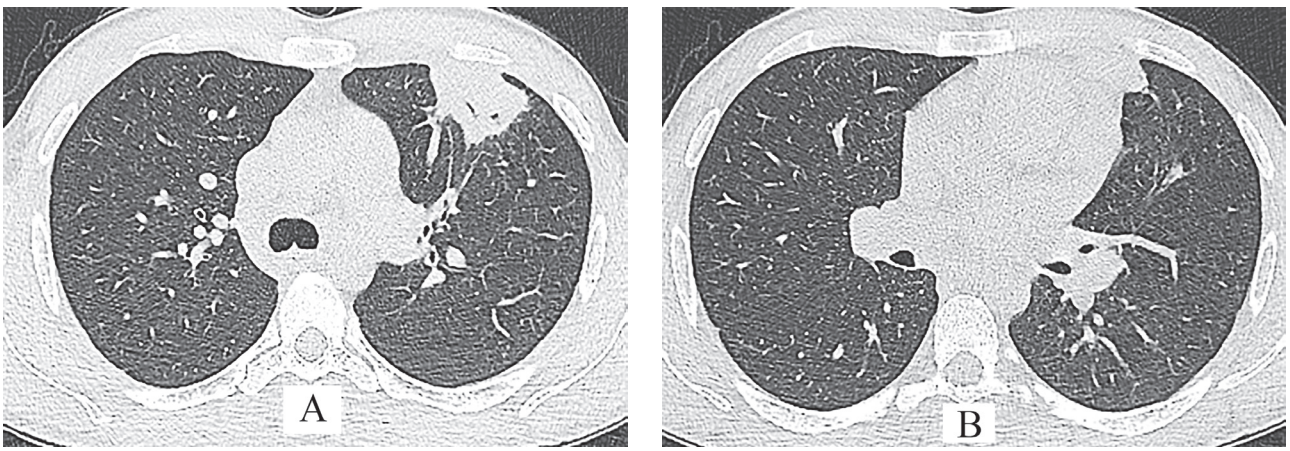


Figura 1. Computer tomografia toracelui, din episodul de pneumonie, secțiune transversală, arată zonă de consolidare a țesutului pulmonar în S3 plămân stâng

La internarea prezentă examenul obiectiv atestă starea gravă, cu semne vitale la limita normalului, frecvența respirațiilor – 20 /minut, SaO2 – 90%, frecvența contracțiilor cardiace – 90 /minut, tensiunea arterială – 90/70 mm Hg. Pe tegumentele din regiunea nasului leziuni verucoase de culoare roșie-brună (sugestive pentru sarcom Kaposi). La auscultația pulmonară murmur vezicular diminuat, raluri crepitante bilateral. Zgomotele cardiace ritmice, asurzite. Marginea inferioară a ficatului depășește cu 3 cm rebordul costal drept. Semnele meningiene slab pozitive (redoarea cefei, semnul Kernig). Fără edeme sau adenopatie periferică.

Examenul radiografic al cutiei toracice la momentul spitalizării cu mutliple opacități nodulare confluente difuze bilaterale (figura 2). Modificările cerebrale detectate la RMN sugestive pentru meningoencefalită (*figura 3*).

Parametrii hemogramei cu următoarele devieri: hemoglobina – 10 mg/dl, eritrocite – 3,4 *10^6/μL, leucocite – 2,5*10^3/μL, limfocite – 800 cel/μL, trombocite – 210*10^9/L, VSH-30 mm/h. Parametrii biochimici în ser: ALAT – 220 U/L, ASAT – 215 U/L, creatinina – 69 μmol/l, ureea – 5,6 mmol/l, glucoza-4,7 mmol/l, LDH- 420 U/L, GGTP-138 U/L, proteina C reactivă – 24 mg/l.

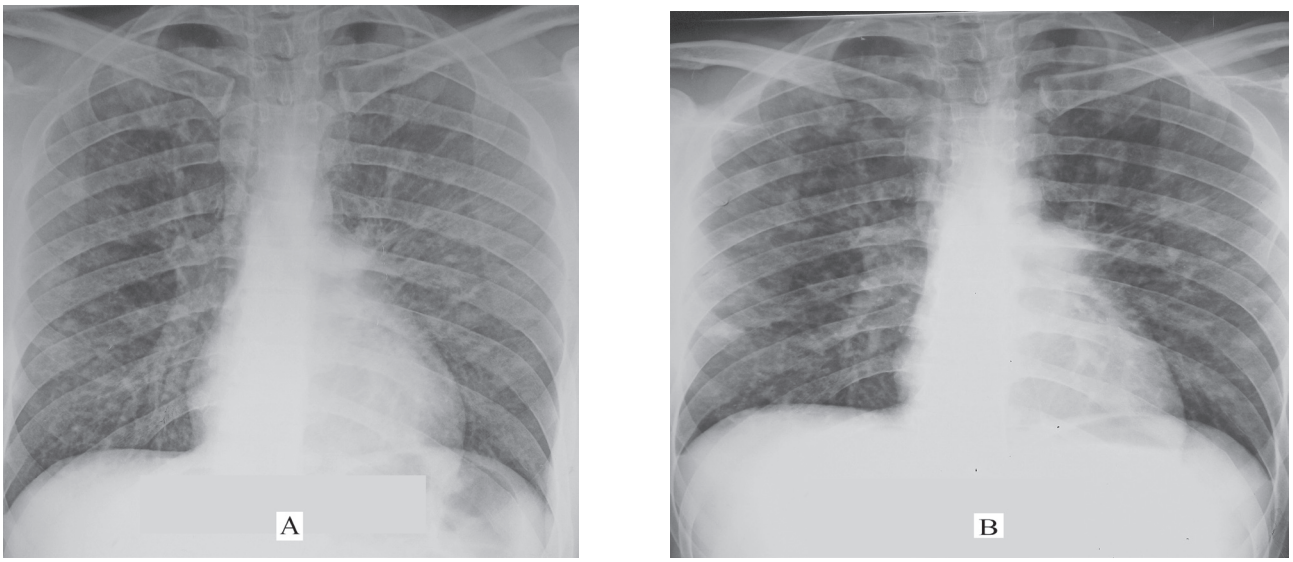


Figura 2. A. Radiografia cutiei toracice, la momentul spitalizării curente, incidență postero-anterioară, opacități nodulare, bilaterale, diseminate, îngroșări peribronhovasculare, adenopatie hilară. B. Radiografia cutiei toracice peste 12 zile de la spitalizare, incidență postero-anterioară

Examenul lichidului cefalo-rahidian (LCR): clar, reacția Pandi pozitivă (4+), proteine – 0,594 g/l, citoza 1.9 x 10^6, limfocite 100%.

Examenul prin microscopie optică a frotiului sputei la *Pneumocistis jiroveci* a fost negativ. La fel, negative au fost testările sputei, LCR-ului, urinei, maselor fecale prin GeneXpert MTB/Rif și culturi pe MGIT și medii solide. La sputocultura pe medii pe bază de agar a fost izolată *Candida krusei* 10^4

În baza rezultatelor obținute a fost stabilit diagnosticul de tuberculoza pulmonară infiltrativă bilaterală, neconfirmată microbiologic. A fost inițiat tratament antituberculos cu H (izoniazidă), R (rifampicină), E (etambutol), Z (pirazinamidă) și Lfx (levofloxacină), la fel, reinițiat TARV. Pe parcurs pacientul cu dinamică clinică pozitivă, acuzele în ușoară regresie, afebril motiv din care a fost externat pentru continuarea tratamentului în condiții de ambulatoriu.

Monitorizarea microbiologică ulterioară a tratamentului antituberculos nu a evidențiat pozitivarea microscopiei sau culturii sputei pentru *M. tuberculosis*. În același timp, evaluarea radiografică la 2, 6 și 10 luni a obiectivizat agravarea progresivă a tabloului imagistic pulmonar (figura 4). În această peri-

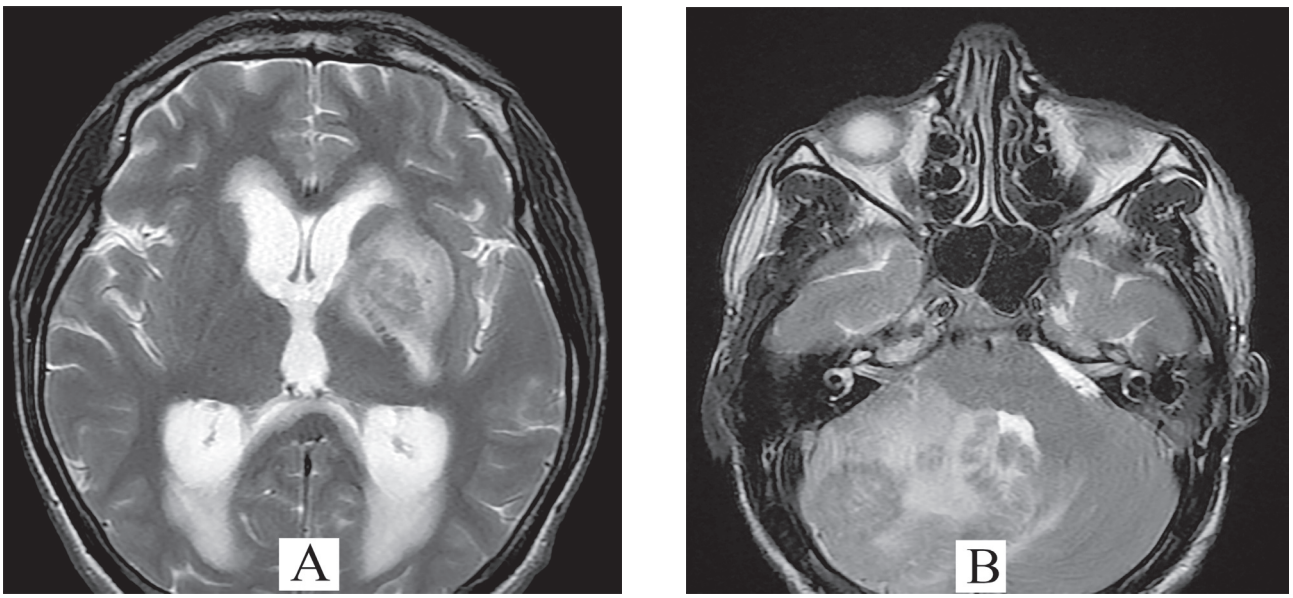


Figura 3. RMN cerebral, regim T1, secțiune transversală, la nivelul ganglionilor bazali pe stânga și a emisferelor cerebelare bilateral și occipital pe stânga arii infiltrativ-ischemice cu sectoare de encefalomalacie, edem perifocal moderat

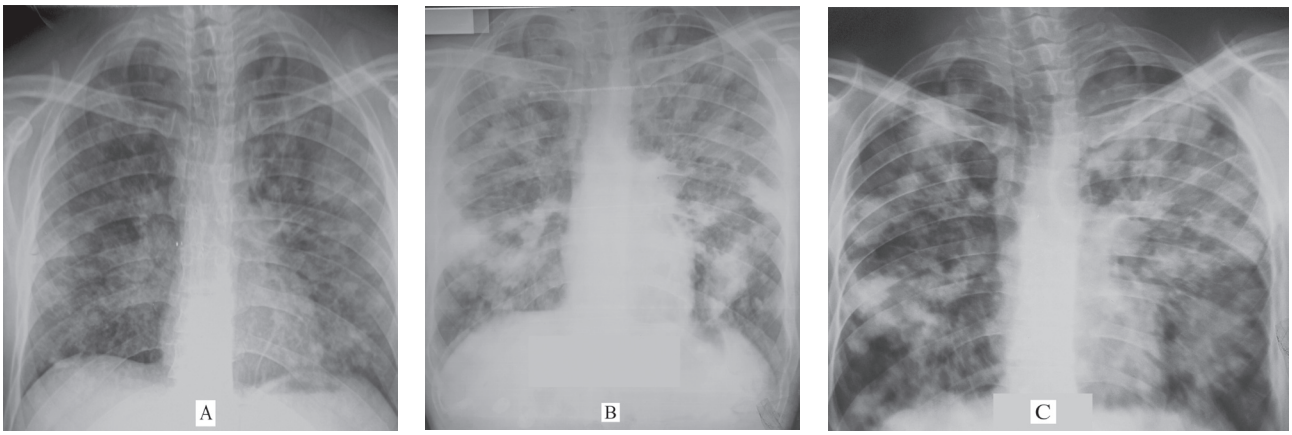


Figura 4. **A.** Radiografia cutiei toracice la 2 luni de tratament antituberculos **B.** Radiografia cutiei toracice la 6 luni de tratament antituberculos **C.** Radiografia cutiei toracice la 10 luni de tratament antituberculos

oadă pacientul a abandonat de repetate ori medicația TARV.

După 10 luni de tratament pacientul este spitalizat repetat pentru deciderea tacticii ulterioare de tratament. SaO2, semnele vitale??? La a 5-a zi de internare starea pacientului se agravează survenind decesul. Diagnostic stabilit în baza examenului anatomo-morfopatologic: Sarcom Kaposi cutanat T1N0M1; Metastaze sarcomatoase în plămâni și pleura viscerală; Edem pulmonar; HIV infecție simptomatică C3. Examenul anatomo-morfologic cerebral nu a fost efectuat.

Discuții. Complicațiile pulmonare sunt cele mai frecvente manifestări asociate sindromului de imunodifcienţă determinat de HIV, fiind responsabile de cel mai mare număr de decese printre acești pacienți [1]. Diagnosticul diferențial primar al afectării pulmonare la bolnavii HIV este orientat spre excluderea celor mai frecvente cauze infecțioase și a posibilelor malignități. În acest sens supoziția diagnostică bazată pe anamneză și particularitățile tabloului clinic trebuie întâi de toate susținută sau infirmată de rezultatele testelor microbiologice și aspectul imagistic al leziunilor pulmonare.

Leziunile imagistice corelate cu manifestările clinice adesea sunt elementul decisiv în deciderea diagnosticului clinic atât de etiologie infecțioasă, cât și neinfecțiosă, în special în circumstanțele în care confirmarea microbiologică sau morfologică a ipotezei diagnostice eșuează sau nu este posibil de realizat. În asemenea cazuri complementarea examenului radiografic cu examinarea prin HRCT este indispensabilă. Tipul și particularitățile de distribuție ale pattern-ului imagistic

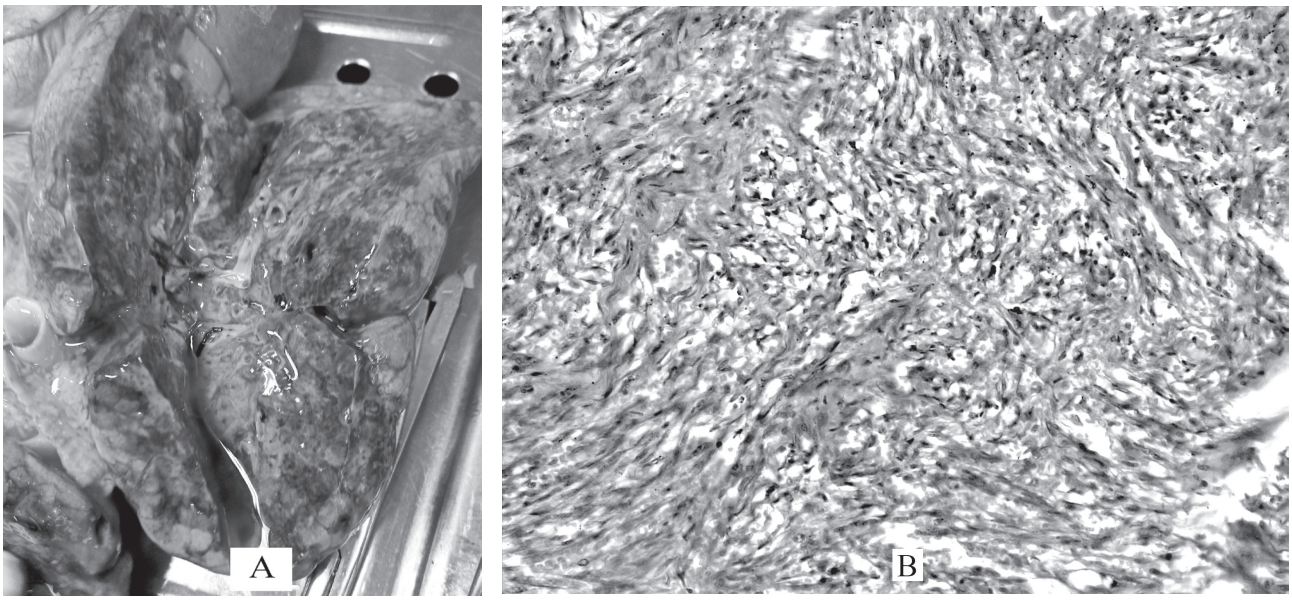


Figura 5. Piese macro- și microscopice pulmonare obținute la examenul anatomo-morfopatologic **A** Plămânii de pneumatizare scăzută, la suprafață formațiuni peteșiale de diferite forme, preponderent stelat și aspect de retracții, pe secțiuni formațiuni cu aspect de infarcte roșii și pneumonie hemoragică acino-lobulară. **B** Colorație hematoxilină-eozină, magnificare x 200, plămâni și pleura viscerală- cu metastaze masive de angiosarcom

Tabelul 1

Aspecte imagistice ale complicațiilor pulmonare la pacienții HIV

Nosologie	Radiografie normală	Infiltrate interstițiale difuze	Consolidări focale	Noduli cu sau fără excavație	Limfadenopatie hilară sau mediastinală	Epanșament pleural lichidian
P. jiroveci	+	+				
Micobacterii	+	+	+	+	+	+
Fungi	+	+	+	+	+	
Pneumonii bacteriene			+			+
Sarcom kaposi		+		+	+	+
Limfom				+		+
Aspergiloză invazivă				+		
CMV		+	+	+		

pot sugera etiologia acestora (tabelul1) [3]. Astfel, în cazul prezentat efectuarea examenului HRCT la momentul diagnosticării TB pulmonare, în lipsa confirmării microbiologice, ar fi putut oferi imagini sugestive pentru leziunea pulmonară din sarcomul Kaposi. Acestea includ opacități nodulare, cu contur spiculat și opacități tip „sticlă mată" (semnul haloului). Implicarea pulmonară este raportată în 45% dintre bolnavii cu sarcom Kaposi cu leziuni cutanate [4], care au fost prezente și în cazul discutat.

Pornind de la premisa că pneumoniile bacteriene, de rând cu tuberculoza, sunt cele mai frecvente infecții respiratorii la bolnavii HIV, spectrul testelor microbiologice indispensabile la acești bolnavi include cultura specimenelor de spută pe medii de creștere pentru astfel de bacterii precum *St. pneumoniae*, *H. influenzae, St. viridans, S. aureus și Ps. aeruginosa,* dar și bateria de teste pentru excluderea infecției tuberculoase [5]. Pentru diagnosticul infecției prin *M. tuberculosis* (MBT) la ora actuală sunt aplicate atât testele clasice (microscopia la BAAR [bacili acido-alcoolo rezistenți] și culturile pentru MBT), cât și cele molecular genetice (GeneXpert MTB/Rif sau Line Probe Assay – LPA) [6]. Introducerea pe scară largă în practica clinică a testului GeneXpert a redus substanțial timpul de diagnostic al infecției prin *M. tuberculosis,* în același timp asigurând o sensibilitate și specificitate înaltă a rezultatului obținut. Cu toate acestea, la pacienții HIV pozitivi sensibilitatea GeneXpert MTB/Rif nu depășește 65%, fapt explicat prin caracterul paucibacilar al TB la acest grup de bolnavi [7]. La fel, paucibacilaritatea infecției tuberculoase la bolanvii HIV explică rezultatele fals negative și ale testelor microbiologice clasice de confirmare a MBT (microscopia și cultura). Anume rata înaltă a rezultatelor fals negative ale examinărilor microbiologice pentru MBT a motivat în cazul prezentat, insistența clinicienilor asupra diagnosticul de TB pulmonară, dar care nu s-a confirmat la examenul anatomo-morfologic ulterior.

Acuratețea diagnostică a testărilor microbiologice la persoanele imunocompromise ar putea fi sporită prin aplicare acestor metode nu doar pe specimene de spută, dar și pe specimenele bronșice (aspiratul bronșic sau lavajul bronho-alveolar) [8], etapă diagnostică omisă la momentul concluzionării despre TB pulmonară la pacientul prezentat, dar care ar fi putut oferi mai multă confidență în vederea excluderii diagnosticului de TB. La fel, implementarea în practica clinică a noi metode de diagnostic molecular-genetic (GeneXpert MTB/Rif Ultra) sau metode imunologice (testul LAM – lateral flow urine lipoaribomannan assay) ar putea contribui la creșterea acurateței diagnostice a TB la persoanele imunocompromise [9, 10].

În cazul suspecției clinico-imagistice sau necocnlcudenței altor teste microbiologice examenul microbiologic trebuie să includă și teste de confirmare a infecțiilor

Tabelul 2

Prevalența afecțiunilor pulmonare în raport cu nivelul de cellule CD4+

Nivelul CD4+	Boli mai probabile
< 500 cel/mm^3	pneumonii bacteriene, tuberculoză (TB)
< 200 cel/mm^3	Pneumocistis jiroveci, TB diseminată, toxoplasmoză
< 100 cel/mm^3	Sarcom Kaposi, limfom Non-Hodgikin
< 50 cel/mm^3	Mycobcterii nontuberculoase, infecții fungice diseminate, citomegalovirus

fungice (*P. jiroveci, C. neoformans*), virale (CMV, EBV), precum și testele pentru micobacteriile atipice [5].

Un element, care poate îngusta semnificativ lista diagnosticului diferențial al leziunilor pulmonare la bolanvii HIV, este nivelul CD4 în sângele periferic. Este bine cunoscut că odată cu progresarea imnosupresiei induse de HIV și micșorarea numărului de $CD4^+$ se modifică și incidența diferitor infecții oportuniste sau malignități la acești bolnavi (tabelul 2) [11]. Astfel, raționamentul clinic ce stă la baza deciziei diagnostice ar trebui să țină cont și de acest factor, care influențează semnificativ etiologia manifestărilor pulmonare asociate HIV.

Aplicarea bronhoscopiei în procesul diagnosticului diferențial al infiltratelor pulmonare la pacienții imunocompromiși permite nu doar colectarea specimenilor bronșice, dar oferă și posibilitatea efectuării biopsiilor pulmonare sau, eventual, de ganglioni limfatici și rezolvarea eventualelor dileme diagnostice prin examenul histopatologic al probelor respective. Metoda este deosebit de utilă în special pentru rezolvarea complicațiilor pulmonare neoplazice, dar confirmarea unor markeri histopatologici (de exemplu, granuloame cazeoase) ar putea fi crucială și pentru stabilirea diagnosticului complicațiilor de etiologie infecțioasă la pacienții imnocompromiși, la care examenele microbiologice nu au oferit răspunsurile căutate [12]. În același timp, efectuarea biopsiei pulmonare ar putea fi sever limitată în unele circumstanțe, bunăoară în cazul discutat – riscul major de hemoragie la bioptarea leziunilor sarcomatoase Kaposi.

Incidența unor complicații pulmonare la pacienții HIV infectați s-a modificat mult odata cu aplicarea pe scară largă a terapiei antiretrovirale. Astfel, în regiunile unde TARV este administrat la marea majoritate a bolnavilor cu SIDA, incidența unor astfel de manifestări precum sarcomul Kaposi sau pneumonia prin *Pneumocistis jiroveci* s-a redus mult [13]În contextul cazului discutat neaderența pacientului la tratamentului antiretroviral a fost probabil factorul major, care a contribuit la dezvoltarea și progresarea complicațiilor pulmonare severe (sarcomul Kaposi), dar și a celor neuro-cerebrale. Etiologia celor din urmă rămâne doar parțial soluționată în cazul prezentat, diagnosticului neurologic lipsindu-i confirmarea microbiologică, acesta fiind bazat doar pe aspectul imagistic al leziunii.

Durata tratamentului antituberculos pentru formele prezumtiv sensibile de TB ar putea depăși durata standard de 6 luni, în special în cazurile de TB pulmonară cu leziuni extinse, la pacienții imunocompromiși, precum și în unele forme extrapulmonare de TB [14]. Circumstanțele respective, probabil, au argumentat prelungirea tratamentului antituberculos până la 10 luni și în cazul prezentat. În același timp, monitorizarea clinico-imagistică și microbiologică a eficacității tratamentului antituberculos este un element cheie al conduitei terapeutice la bolnavii TB. Aceasta permite constatarea noneficienței tratamentului administrat și eventuala suspiciune a unei alte etiologii a leziunilor pulmonare cu mult înainte de finalizarea curei de tratament antituberculos. Din păcate, în cazul prezentat reevaluarea diagnostică nu a fost realizată decât doar după 10 luni de tratament antituberculos, chiar dacă imagistic se atesta progresarea bolii. Aceasta inevitabil a influențat progresarea afecțiunii sarcomatoase și, posibil, a accelerat evoluția nefavorabilă a maladiei.

Concluzii. Diagnosticul diferențial al leziunilor pulmonare la pacienții HIV cuprinde o listă largă de boli dominată de afecțiuni infecțioase și neoplazice. Sensibilitatea redusă a testelor microbiologice pentru cele mai frecvente complicații infecțioase ale pacienții HIV, inclusiv pentru *M. tuberculosis,* reprezintă o sursă de inexactități diagnostice, uneori cu implicații nefaste. Lipsa răspunsului terapeutic în cazurile de TB pulmonară, fără de confirmare microbiologică, trebuie sa ridice cât mai precoce suspecția privitor la o cauză alternativă a leziunilor pulmonare.

Bibliografie

1. Rosen MJ. *Pulmonary complications of HIV infection*. Respirology. Respirology; 2008. Vol. 13, p. 181–90.

2. King LJ, Padley SPG. *Imaging of the thorax in AIDS.* Imaging. 2002 Feb;14(1):60–76.

3. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem SA, Gouda A, Khan AN. *Imaging lung manifestations of HIV/AIDS*. Annals of Thoracic Medicine. Ann Thorac Med; 2010. Vol. 5, p. 201–16.

4. Imran TF, Al-Khateeb Z, Jung J, Peters S, Dever LL. *Pulmonary Kaposi's sarcoma as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection.* IDCases. 2014;1(4):78–81.

5. Crothers K, Thompson BW, Burkhardt K, Morris A, Flores SC, Diaz PT, et al. *HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy*. Proceedings of the American Thoracic Society. American Thoracic Society; 2011. p. 275–81.

6. Alcaide F. *Current microbiological diagnosis of tuberculosis*. Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed). 2017 Aug 1;35(7):399–402.

7. Lisboa M, Fronteira I, Colove E, Nhamonga M, Martins MDRO. *Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: A retrospective study 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services.* BMC Infect Dis. 2019 Jan 7;19(1):18.

8. Mok Y, Tan TY, Tay TR, Wong HS, Tiew PY, Kam JW, et al. *Do we need transbronchial lung biopsy if we have bronchoalveolar lavage Xpert® MTB/RIF?* Int J Tuberc Lung Dis. 2016 May;20(5):619–24.

9. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. *Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study.* Lancet Infect Dis. 2018 Jan 1;18(1):76–84.

10. Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, Suresh A, Pollock NR, Moreau E, et al. *Point-Of-Care Urine LAM Tests for Tuberculosis Diagnosis: A Status Update*. J Clin Med. 2019 Dec 31;9(1):111.

11. Shah RM, Kaji A V., Ostrum BJ, Friedman AC. *Interpretation of Chest Radiographs in AIDS Patients: Usefulness of CD4 Lymphocyte Counts.* Radiographics. 1997;17(1):47–58.

12. Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. B*ronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis.* Int J Infect Dis. 2017;64:27–37.

13. Rizzi EB, Schininà V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. *Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: Comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients.* Clin Radiol. 2003 Jun 1;58(6):469–73.

14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment – Drug-resistant tuberculosis treatment.* World Health Organization; 2020.

CZU: 616.36-008.64-02:618.3-06:616.33-008.3-036.17
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.45

LEZIUNI HEPATICE ACUTE ÎN CADRUL *HYPEREMESIS GRAVIDARUM* – RAPORT DE CAZ

Liudmila TOFAN-SCUTARU[1], dr. în șt. med., conf. univ., **Eugen TCACIUC**[1], dr. hab. în șt. med., profesor univ., **Viorica COȘPORMAC**[1], dr. în șt. med., conf. univ., **Zinaida SÂRBU**[1], dr. în șt. med., conf. univ., **Svetlana JUBÂRCA**[2], dr. în șt. med., **Andrian VIȚA**[1]

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,
[2]IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, R. Moldova

tel.: +37368288336; liudmila.tofan@usmf.md

Rezumat

Hyperemesis gravidarum (HG) implică o formă severă de greață și vărsături de sarcina, persistente, intratabile, care ulterior duc la pierdere ponderală ≥ 5% din greutatea până la sarcină, în lipsa altor cauze, însoțită de deshidratare, deficiență nutrițională cu cetoză, dereglări electrolitice și/sau tulburări ale echilibrului acido-bazic. În lucrare prezentăm cazul unei femei în vârstă de 26 de ani, G2N1, în săptămâna 10 de gestație, care a dezvoltat în contextul HG anomalii severe, și anume leziuni hepatice acute, cu sindrom hepatopriv (Protrombina după Quick 53 %, INR -1,42, proteina totală 46,91 g/l, colestatic (bilirubina totală 39 mcmol/l) și citolitic (ALT – 140,25 UI/L și AST -125,42 UI/L), alcalemie (pH arterial 7,51), hiponatremie (sodiu seric 132 mmol/ l), hipokaliemie (potasiu seric 2,72 mmol/l). A fost confirmat diagnosticul de HG, complicat cu insuficiență hepatică acută. Toate simptomele și anomaliile de laborator s-au rezolvat prin administrarea țintită a fluidelor intravenoase, tratamentului antiemetic și a tratamentului profilactic antitrombotic.

Cuvinte-cheie: leziuni hepatice acute, insuficiență hepatică acută, hiperemeză gravidarum, dereglări electrolitice, hipovolemie.

Summary. Acute liver damage in *Hyperemesis gravidarum* – case report

Hyperemesis gravidarum (HG) involves severe, persistent, intractable nausea and vomiting, which subsequently leads to weight loss≥5% of weight until pregnancy, in the absence of other causes, accompanied by dehydration, nutritional deficiency with ketosis, abnormalities electrolyte and/or acid-base balance disorders. in the paper we present the case of a 26-year-old woman, G2N1, in week 10 of gestation, who developed in the context of HG severe abnormalities, namely acute liver damage, with hepatopriv syndrome (Prothrombin after Quick 53%, INR -1, 42, total protein 46.91 /l, cholestatic syndrome (total bilirubin 39 mcmol/l) and cytolytic syndrome (ALT – 140.25 IU / L and AST -125.42 IU / L); alkalemia (arterial pH 7.51) , hyponatremia (serum sodium 132 mmol/l), hypokalemia (serum potassium 2.72 mmol/l). The diagnosis of HG, complicated by acute liver failure, has been confirmed. All laboratory symptoms and abnormalities were resolved by targeted administration of intravenous fluids, antiemetic treatment, and prophylactic antithrombotic treatment.

Key-words: acute liver damage, acute liver failure, hyperemesis gravidarum, electrolyte disturbances, hypovolemia

Резюме. Острое поражение печени при Hyperemesis gravidarum – клинический случай

Hyperemesis gravidarum (HG) включает тяжелую, стойкую, трудноизлечимую тошноту и рвоту, которые впоследствии приводят к потере веса ≥ 5% из веса до беременности при отсутствии других причин, сопровождается обезвоживанием, дефицитом питания с кетозом, электролитными нарушениями и / или нарушениями кислотно-щелочного баланса. В статье мы представляем случай 26-летней женщины, G2N1, на 10 неделе беременности, у которой развились тяжелые аномалии HG, а именно острое поражение печени, с гепатопривным синдромом (протромбин по Квику – 53%, INR -1, 42, общий белок – 46,91 г/л, холестатическим синдромом (общий билирубин 39 мкмоль/л) и цитолитическим синдромом (АЛТ-140,25 МЕ/л и AST-125,42 МЕ/л), алкалиемия (pH артериальной крови 7,51), гипонатриемия (Na^+-132 ммоль/л), гипокалиемия (K^+-2,72ммоль/л). Подтвержден диагноз HG, осложнившаяся острой печеночной недостаточностью. Все симптомы и лабораторные отклонения были устранены путем прицельного введения внутривенных жидкостей, противорвотных средств, профилактического лечения антитромботическими препаратами.

Ключевые слова: острое поражение печени, острая печеночная недостаточность, hyperemesis gravidarum, электролитные нарушения, гиповолемия

Introducere. Greața și vărsăturile de sarcină (GVS) afectează până la 80% dintre femeile însărcinate și diagnosticul pozitiv ar trebui să fie stabilit doar atunci când debutul este în primul trimestru de sarcină și alte cauze de greață și vărsături au fost excluse.

Hyperemesis gravidarum (HG) reprezintă condiția clinică survenită pe parcursul primului trimestru al sarcinii: simptomele debutează, de obicei înainte de a 9-a SG, între 4-9 săptămâni de gestație (SG) se rezolvă și dispar, de regulă până la a 20-a SG [1, 2, 6, 10, 11, 13, 15]. HG implică o formă severă de greață și vărsături de sarcina, în lipsa altor cauze, persistente, intratabile, care ulterior duc la pierdere ponderală ≥ 5% din masa pre-partum, însoțită de deshidratare, deficiență nutrițională cu chetoză, anomalii electrolitice și/sau tulburări ale echilibrului acido-bazic (1, 2, 6, 11,14). HG afectează în jur de 0,3-2 % dintre femeile însărcinate (1, 6).

Afectarea ficatului se observă de la 50% până la 60% dintre pacienții cu HG (6, 12). Modificările biochimice includ creșteri ale nivelurilor de aspartataminotransferază (AST) și alaninaminotransferază (ALT), care sunt de obicei ușor crescute, dar la pacientele cu HG au fost raportate și creșteri ale transaminazelor până la valori de1000 UI/L (6, 12). Icterul este atestat rareori, apare mai frecvent în cazurile severe de HG (6).

Raportare de caz. O femeie caucaziană, în vârstă de 26 ani, graviditatea a doua, nașteri – 1: G2N1, fără antecedente medicale patologice, la termenul de sarcină – 10 săptămâni de gestație (SG) se prezintă la secția de internare a IMSP Institutul Mamei și Copilului "Natalia Gheorghiu", orașul Chișinău pentru evaluarea ulterioară a nauseei și vărsăturilor intratabile.

La internare pacienta acuza la grețuri continue, însoțite de vărsături, de 10-12 ori pe zi, simțuri olfactive sporite, intoleranță la alimente și la lichide, incapacitate de a menține lichidele orale și medicația per orală antiemetică, slăbiciune pronunțată, senzație de oboseală la efort fizic minimal, vertij. Până la sarcină era supraponderală. În ultima lună a pierdut neintenționat în greutate cu aproximativ 10 kg. Ultimele zile starea s-a înrăutățit, a apărut astenie fizică marcată, amețeală. Recent a observat întunecarea culorii urinei și modificarea culorii tegumentelor și a sclerelor, cu nuanță gălbuie, eliminări sero-sangvinolente în timpul mictiunii.

S-a apreciat scorul de risc matern PUQE – în ultimele 24 ore: a simțit greață și disconfort stomacal continuu (≥ 6 ore – 5 puncte), – a vomitat de 10 ori (5 puncte) și a avut >7 ori chemări false la vome (5 puncte) (Tab. 1).

Greața și vărsăturile au debutat de la 4 SG, cu agravare progresivă în dinamică. Ultimele 2 săpt. grețurile au devenit persistente, vărsăturile depășesc 10 ori pe zi. Menționează că a pierdut în greutate 12 kg din greutatea pre-partum.

Istoricul obstetrical-ginecologic S2, N1. În timpul sarcinii anterioare pacienta a avut, de asemenea, greață și vărsături, dar mai puțin pronunțate, atunci simptomele se instalase la 4 SG și au au cedat către 17-18 SG, pe fonul tratamentului medical; a născut un copil sănătos, 3700 grame, la termen.

Pacienta neagă alergii la medicamente sau la alimente. Anamneza nu este semnificativă pentru maladii gastroenterologice și hepatice cronice preexistente sarcinii. Neagă istoric de fumat, de consum de alcool sau de droguri. Intervenții chirurgicale și tratamente la stomatolog nu a avut pe parcursul ultimelor 6 luni.

La examinarea fizică: starea generală gravă, afebrilă afebrilă, poziția pasivă, conștiința obnubilată, orientată către persoană, timp și spațiu, dar la întrebări răspunde încetinit, cu întârziere. Se remarcă tegumente și mucoase palide, cu nuanță icterică, scăderea turgorului tegumentar, uscăciune a tegumentelor, tahicardie, cu FCC/PS 123 bătăi/min, TA100/60 mmHg, la palpare se atestă sensibilitate epigastrică minimală. Nu au

Tabelul 1

Scorul de risc matern PUQE-24

1. În ultimele 24 de ore, cât timp ați simțit greață sau disconfort stomacal?				
Deloc (1)	≤1 oră (2)	2-3 ore (3)	4-6 ore (4)	**≥ 6 ore (5)**
2. În ultimele 24 de ore, de câte ori ați vomitat?				
Niciodată (1)	1-2 ori (2)	3-4 ori (3)	5-6ori (4)	**≥ 7 ori (5)**
3. În ultimele 24 de ore, de câte ori ați avut chemări false la vomă (reflex de vomă declanșat fără careva conținut eliminat)?				
Niciodată (1)	1-2 ori (2)	3-4 ori (3)	5-6 ori (4)	**≥ 7 ori (5)**

fost observate alte anomalii la examenul fizic.

Per vaginum/per speculum: organele ginecologice dezvoltate corect, vaginul liber, colul uterin curat, inchis; uterul corespunde termenului de sarcină, sensibil la palpare; se atestă eliminari vaginale mucoase cu striuri maronii.

Analizele de laborator (Tab. 2) la internare au relevat semne de deshidratere, dereglări electrolitice și ale echilibrului acidobazic: alcalemie – pH: 7,51; pCO2 29,5 mmHg, hiponatremie 132 mmol/l și hipopotasiemie 2,72 mmol/l, hematocritul crescut 45%, hemoglobina -153 g/l; corpi cetonici în urină: ++++. S-au atestat abnormalități ale probelor biologice hepatice cu valori ALT – 140,25 UI/L și AST -125,42 UI/L, hiperbilirubinemie (bilirubina totală 39 mcmol/l). De remarcat, că s-au relevat dereglări severe în coagulogramă, cu semne de insuficiență hepatică acută: Protrombina după Quick 53 %, INR -1,42, scădere importantă a proteinei serice totale – 46,91 g/l.

Ecografia organelor abdominale a stabilit vezica biliară fără calculi și fără semne de modificări acute, nu s-au depistat calculi în căile biliare. S-a evaluat profilul marcherilor hepatici, inclusiv AgHBs, anticorpi anti-HBcore și ac ani-VHC – toți negativi, astfel s-au exclus hepatitele virale. Din cauza vărsăturilor pacienta nu a administrat tratament medicamentos

Tabelul 2

Constatări de laborator la internare și la externare

Indicii studiați; unitățile de măsură	**Valori la internare**	**Valori la externare**	**Valori de referință**
Hematocrit (%)	45.00 ↗	36,0	36.0 – 42.0
Hemoglobina (g/l)	153.00 ↗	117,0	120 – 150
Leucocitele (x 10^9/L)	7,9	7,5	4.0 – 9.0
Trombocitele (x 10^9/L)	184.00	210	150 – 400
ALT (UI/L)	140.25↗	32.60	1 – 40
AST (UI/L)	125.42↗	23.60	1 – 40
LDH (UI/L)	450.00 ↗	390.00	200 – 400
Bilirubina totală (**µmol/l**)	39,00	9.60	**1 – 17**
Protrombina după Quick (%)	53.00 ↘	120,6	70 – 130
INR	1.42 ↗	0,94	0.85 – 1.15
Proteina totală (g/L)	**46.91** ↘	59,49↘	**66 – 83**
Fibrinogen (g/l)	2.89	3,83	2.0 – 4.0
Glucoza (mmol/l)	2,24↘	5,83	3,89 – 5,84
Creatinina (mcmol/l)	65,87	61,20	53-115
Ureea (mmol/l)	2.34 ↘	3,44	2,1 – 7,1
Sodiu (mmol/l)	132.00 ↘	135.90	135-148
Potasiu (mmol/l)	2,72 -3,09 – 3.27 ↘	3.48	3.5-5.3
Probe de gaze arteriale din sânge – echilibru acidobazic arterial			
pH	7.51↗	7,39	7,35-7,45
pCO2 (mmHg)	29.50 ↘	40,4	35-46
Copii cetonici	+++ ↗	-	Absenți

până la admitere, -ceea ce permite excluderea leziunilor hepatice induse de medicamente. S-a stabilit diagnosticul clinic.

Diagnosticul clinic: „Sarcină în evoluție,10-11 SG. G2,N1. Disgravidie precoce. *Hiperemezis gravidarum*, forma gravă, Scorul PUQE 15 puncte, complicat cu dereglări metabolice severe, cetoacidoza, hipopotasemie, hiponatriemie și leziuni hepatice acute: sindrom hepatopriv, colestatic, citoitic. Insuficienta multiplă de organe cu predominarea insuficienței hepatice acute. Encefalopatie toxica. Iminentă de avort spontan precoce."

Se efectuează terapia de detoxicare, de reechilibrare hidrosalină (dacă nivelul seric al potasiului este <3,4 mmol / L potasiu trebuie administrat) și acidobazică, terapia de recrutare a microcirculatiei, tromboprofilaxia cu heparine cu greutate moleculară mică (Enoxaparini 2000 UI – 20 mg subcutanat), terapia de corecție a factorilor de coagulare prin aport de plasmă proaspăt congelată, 2 doze (600 , ml izogrup), terapia antiemetica. Suplimentarea de vitamine și minerale, inclusiv Tiamina (Vit. B1 – 100 mg) și vit B6 , acid folic. Se recomandă evitare temporară a preparatelor care conțin fier.

Pe fonul tratamentului efectuat s-a constatat o dinamică pozitivă a probelor bilogice hepatice, cu normalizarea valorilor transaminazelor, a bilirubinei serice totale, a valorilot INR și a protrombinei, normalizarea statutului hidroelectrolitic, și restabilirea echilibrului acidobazic și negativizarea corpilor cetonici.

Discuții. Afectarea hepatică în timpul sarcinii este mai frecventă decât se așteptă și poate necesita o intervenție specializată. Pentru supravegherea adecvată a rezultatului sănătății mamă-făt, boala hepatică în timpul sarcinii necesită intervenția unui hepatolog. Bolile hepatice au o prevalență de cel puțin 3% dintre toate sarcinile din țările dezvoltate și sunt clasificate în două categorii principale: legate de sarcina; și cele care nu sunt legate de sarcină, dar apar *de novo* și sunt coincidente cu sarcina sau sunt boli hepatice cronice preexistente.

În acest raport de caz se atestă dereglările metabolice și leziuni hepatice acute asociate sarcinii, care s-au rezolvat cu succes prin administrarea țintită a fluidelor intravenoase, tratament anticoagulant și antiemetic.

HG ar trebui stabilit ca diagnostic de excludere în majoritatea cazurilor, cu diagnostic diferențial minuțios. Cauze non-obstetricale pentru greață și vărsături au fost excluse. Au fost luate în considerare rebuie luate în considerare cauze gastro-intestinale, cum ar fi gastroenterita, obstrucția intestinului subțire, gastropareza, ulcerul peptic, colecistita, pancreatita, hepatita și apendicita. Pielonefrita, infecțiile tractului urinar, calculii renali și torsiunea ovariană au fost excluse.

HG nu este considerat o adevărată boală hepatică, dar este asociat cu teste ale funcției hepatice (TFH) anormale la aproximativ jumătate dintre pacienți [1,4,5,8,11,14,18]. Semnele clinice pot conduce la deshidratare și valori ale testelor renale și hepatice crescute, anomalii electrolitice, alcaloză metabolică și eritrocitoză. Cel mai comun rezultat anormal al TFH este creșterea aminotransferazelor în ser, până la 200 U / L, ceea ce se atestă și în cazul sus prezentat. Alte anomalii biochimice, cum ar fi creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei pot fi de asemenea observate [1], dacă nu se face managementul precoce. O ecografie abdominală obișnuit, în caz de HG trebuie efectuată pentru excluderea colecistitei acute, a coledocolitiazei și patologiei hepatice preexistente. O evaluare ecografică obstetrică este obligatorie deoarece HG poate fi asociată cu sarcini multiple și molare.

Etnia non-caucaziană, hiperemeza în sarcina anterioară, gestația multiplă și boala trofoblastică gestațională – sunt factori de risc pentru HG. Creșterea indicelui de masă corporală (IMC), preexistentă sarcinii poate fi unul dintre factorii de risc adiacenți pentru HG. Pacienta a prezentat greață și vărsături în sarcina anterioară, fără a întruni criterii de HG, a fost supraponderală până la sarcină, dar nu a suferit de diabet zaharat, boli psihiatrice, hipertiroidism – entități care, de asemenea pot fi factori de risc pentru HG [4, 5, 7, 11].

HG este asociat atât cu morbiditatea maternă, cât și cu cea perinatală.

În literatura de specialitate printre complicațiile HG se menționează: tromboembolism venos, malnutriție, tulburări psihologice, encefalopatia lui Wernicke, hiponatraemia și mielinoliza pontină centrală pot rezulta din corecția prea rapidă a nivelului scăzut de sodiu, sindromul Mallory-Weiss și rareori rupturi esofagiene, pneumomediastin spontan, avulsie splenică, necroză tubulară acută, hemoragia retiniană. Leziunile hepatice acute, care progresează către insuficiență hepatică acută nu fac parte printre complicații comune caracteristice HG. Sunt unice și cazurile clinice de insuficiență hepatică acută, în consecința HG. Leziunile hepatice acute în cadrul HG mai frecvent se atestă paralel cu insuficiența renală acută, care este una dintre complicațiile mai frecvente ale HG. Dacă se face un management medical precoce, prompt, leziunile hepatice nu progresează către IHA, dar în cazuri unice finalul poate fi și fatal, atât pentru mamă cât și pentru făt.

Cauza creșterii enzimelor hepatice în cadrul HG nu este total clarificată, dar se consideră că implică leziuni ale celulelor hepatice în consecința mai multor

factori, inclusiv deshidratare, lipsă de hrană și implicarea citokinelor derivate din placentă, așa ca factorul de necroză tumorală alfa (6, 8,9). Se remarcă faptul că nivelurile de enzime hepatice revin la valori normale după rezoluția HG, și astfel nu există sechele pe termen lung ale HG (2). Tratamentul HG implică administrarea de lichid intravenos, terapia antiemetică și suplimentarea cu vitamine și minerale (6). Suplimentarea cu tiamină și acid folic este subliniată în special, iar tratamentul antiemetic: metoclopramida, prometazina și ondansetronul sunt considerate terapii compatibile cu sarcina. Modificarea dietei ar trebui să se concentreze asupra consumului de mese mici, frecvente, cu conținut scăzut de grăsimi și conținut mai ridicat de carbohidrați. Nutriția enterală sau parenterală poate fi cu precauție luată în considerare în cazurile severe de HG.

Nu s-a constatat o terapie unică semnificativ benefică pentru pacienții cu HG. Abordarea medicală se bazează pe corectarea nivelurilor de electroliți și prevenirea deshidratării [1,6]. Este necesară spitalizarea, în cazurile care necesită un tratament complex, inclusiv vitamine, nutriție parenterală și asistență medicală general.

Dacă este tratat devreme, HG nu este, de obicei, asociat cu niciun fel de rezultat advers major matern sau fetal. Gestionează HG în spitalele este importantă pentru o monitorizare adecvată a bolii și eliminrea precoce a modificărilor hepatice pentru a preveni consecințele adverse negative pentru mamă și copil.

Concluzii

Hiperemesis gravidarum este o complicație a vărsăturilor din primul trimestru de sarcină poate fi rareori, dar provocator, asociat cu insuficiență hepatică acută.

O abordare corectă de management și tratamentul precoce este capabil să reducă incidența complicațiilor HG. Complicațiile hepatice în cadrul HG pot progresa către leziuni hepatice acute, inclusiv, insuficiență hepatică acută, care poate fi reversibilă prin abordare medicală corectă.

Detectarea timpurie a semnelor de HG, evaluarea completă a diagnosticului și gestionarea medicală promptă și adecvată sunt esențiale atât pentru bunăstarea mamei, cât și a fătului.

Bibliografie

1. Bradi C.W. *Liver Disease in Pregnancy: What's New.* Hepatology Communications, https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep4.1470; https://doi.org/10.1002/hep4.1470
2. Centers for Disease Control and Prevention. *QuickStats: death rates for chronic liver disease and cirrhosis, by sex and age group*. National Vital Statistics System, United States, 2000 and 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 1031.
3. Conchillo J.M., Pijnenborg J.M., Peeters P., Stockbrügger R.W., Fevery J., Koek G.H. *Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment.* Neth J Med 2002;60:374-378.
4. Fell D.B., Dodds L., Joseph K.S., Allen V.M., Butler B. *Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy.* Obstet Gynecol 2006;107:277–84.
5. Frias Gomes C., Sousa M., Martins D., Torres J. *Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know?* Ann Gastroenterol 2018;31:385–94.
6. García-Romero C.S., Guzman C., Cervantes A., Cerbón M. *Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child.* Annals of Hepatology 18 (2019) 553–562.
7. Goel A., Jamwal K.D., Ramachandran A., Balasubramanian K.A., Eapen C.E. *Pregnancy-related liver disorders.* J Clin Exp Hepatol 2014;4:151–62.
8. Kamimura K., Abe H., Kawai H., Kamimura H., Kobayashi Y., Nomoto M., et al. *Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: a review.* World J Gastroenterol 2015;21:5183–90.
9. Kaplan P.B., Gücer F., Sayin N.C., Yüksel M., Yüce M.A., Yardim T. *Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy.* Fertil Steril 2003; 79: 498–502.
10. Kelly C., Pericleous M. *Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review.* Frontline Gastroenterol 2018;9:170–4.
11. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I., Majurec I., Brncic-Fischer A., Sobocan N., et al. *Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue***.** Med Sci Monit 2018;24:4080–90.
12. Morali G.A., Braverman D.Z. *Abnormal liver enzymes and ketonuria and hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients*. J Clin Gastroenterol 1990; 12: 303–305.
13. NHS Foundation trust. Guideline. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum*. V. 1.0, March 2020.
14. Sharma A.V., John S. *Pregnancy, liver disease***.** StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. PMID 29489187.
15. Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. *Pregnancy and liver disease.* J Hepatol 2016;64:933–45.

CZU: 616.126.42-089.843-005.6+616.98:578.834.1-036.21
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.46

TROMBOZA OBSTRUCTIVĂ DE PROTEZĂ MITRALĂ - CAPCANĂ DIAGNOSTICĂ PE TIMP DE PANDEMIE

Diana LUPU, medic doctorand, **Aurel GROSU**, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Nadejda DIACONU, dr. în șt. med., conf. cercet., **Vitalie MOSCALU**, dr. în șt. med., conf. cercet.,
Lilia DAVID, dr. hab. în șt. med., conf.cercet., **Tatiana CUZOR**, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, R. Moldova

e-mail: dr.lupudiana@gmail.com

Rezumat

Tromboza valvulară cardiacă protetică este o complicație rară, dar gravă. Tromboza obstructivă de proteză, fiind o urgență majora, necesită identificarea simptomelor de insuficiență cardiacă, care constituie elementele cruciale în cadrul diagnosticului precoce și inițiere a managementului terapeutic prompt. Evaluarea clinică, paraclinică și instrumentală adecvată reprezintă tactica-cheie, utilizată atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru evaluarea severității stării generale și a prognosticului de supraviețuire a pacientului cu tromboză obstructivă de proteză valvulară. Intervenția chirurgicală este terapia de primă linie în tromboza obstructivă simptomatică a valvei mecanice, terapia trombolitică fiind utilizată ca alternativă la tratamentul chirurgical. În această prezentare de caz am descris o femeie în vârstă de 63 de ani, care a suferit intervenția de înlocuire a valvei mitrale în urmă cu 11 luni, prezentându-se la camera de gardă în stare generală extrem de gravă, cu sindrom de disifuncție polivisceralș și polisistemică (MODS). Prin ecocardiografie transtoracică s-a detectat un tromb pe valva mitrală protetică cu gradient transmisal ridicat. A fost administrat cu succes tratamentul cu activator tisular de plasminogen. Gradientul a fost îmbunătățit pe valva mitrală protetică fără complicații embolice sau sângerări.

Cuvinte-cheie: tromboză de proteză, insuficiență cardiacă acută, tromboliză.

Summary. Obstructive thrombosis of mitral prosthesis – diagnostic trap during a pandemic

Prosthetic obstructive thrombosis, being a major emergency, requires the identification of symptoms of heart failure, which are crucial elements in the early diagnosis and initiation of prompt therapeutic management. Adequate clinical, preclinical and instrumental assessment is the key tactic, used both to confirm the diagnosis and to assess the severity of the general condition and the prognosis of survival of the patient with obstructive thrombosis of the valve prosthesis.

Prosthetic heart valve thrombosis is a rare but serious complication. Surgery is the first-line therapy in symptomatic obstructive mechanical valve thrombosis, thrombolytic therapy has been used as an alternative to surgical treatment. In this case report we described a 63-year-old woman who had undergone mitral valve replacement operation 11 months ago, presenting to the guard room in an extremely serious general condition, in polyvisceral and polysystemic dysfunction syndrome (MODS). A thrombus was detected on the prosthetic mitral valve with high transmitral gradient by transthoracic echocardiography. Tissue plasminogen activator treatment was administered successfully. The gradient was improved on prosthetic mitral valve and embolic complications or bleeding were not occurred.

Key-words: prosthetic mitral valve thrombosis, thrombolytic treatment, acut heart failure.

Резюме. Обструктивный тромбоз митрального протеза - диагностическая ловушка в условиях пандемии

Тромбоз клапана сердца - редкое, но серьезное осложнение. Протезный обструктивный тромбоз - серьезная чрезвычайная ситуация, требующая выявления симптомов сердечной недостаточности, которые являются ключевыми элементами в ранней диагностике и начале быстрого терапевтического лечения. Адекватная клиническая, параклиническая и инструментальная оценка является ключевой тактикой, используемой как для подтверждения диагноза, так и для оценки тяжести общего состояния и прогноза выживаемости пациента с обструктивным тромбозом протеза клапана. Хирургия - это терапия первой линии при симптоматическом обструктивном тромбозе механического клапана, в то время как тромболитическая терапия используется как альтернатива хирургическому лечению. В представленном случае мы описали 63-летнюю женщину, перенесшую замену митрального клапана 11 месяцев назад, поступившую в отделение неотложной помощи в крайне тяжелом общем состоянии с синдромом , поливисцеральной и полисистемной дисфункции (MOD). Трансторакальная эхокардиография обнаружила тромб на протезе митрального клапана с высоким градиентом пропускания. Успешно проведено лечение тканевым активатором плазминогена. Градиент был улучшен на протезе митрального клапана без эмболических осложнений или кровотечений.

Ключевые слова: тромбоз митрального протеза, острая сердечная недостаточность, тромболиз.

Introducere. Un rol esențial în instalarea disfuncției protetice îi revine trombozei de proteză valvulară, declansată la pacienții cu anticoagulare inadecvată (1). În funcție de anticoagulantul administrat și complianța pacientului, incidența complicațiilor trombembolice la bolnavii cu proteze valvulare mecanice variază de la 0.5% până la 8% (1,3). Manifestările clinice ale pacientului cu tromboză de proteză valvulară pot varia de la apariția insidioasă a simptomelor ușoare (5), până la decompensarea globală a circulației, instalată brusc, în final având un rol important în tanatogeneză (6). Stabilirea diagnosticului și inițierea întârziată a managementului terapeutic crește rata mortalității. Tromboza obstructivă în circa 50% din cazuri este diagnosticată la examenul morfopatologic (4).

Orice pacient operat pentru protezare mecanică, care prezintă dispnee marcată, atât la efort fizic, cât și în repaus, instalată recent, sau un eveniment embolic, induce suspecția de trombă a protezei valvulare (2). Screening-ul prin echocardiografie transtoracică (ETT) furnizează imagini optime nu numai atunci când se suspectă endocardita sau disfuncția de proteză valvulară, dar și în suspecția de tromboză, oferind indicii pentru evaluarea hemodinamicii valvulare și reprezintă standartul de aur în diagnosticul trombozei protetice. Cinefluoroscopia este o tehnică alternativă pentru evaluarea cineticii protezei, în special, când valvele protetice sunt dificil de vizualizat prin ETT sau ecocardiografie transesofagiană (2,3).

Caz clinic. Pacienta T., 63 ani, a fost internată în mod urgent pe data de 12.01.2021 în Departamentul Primiri Urgente COVID-19, în zona roșie (terapie intensivă), în stare extrem de gravă, cu acuze la dispnee pronunțată în repaos, slăbiciune generală marcată, vertij, anxietate, SaO2 79%, TA 100/50 mmHg, FCC 110 b/min., oligurie.

După admitere în spital pacienta a fost supusă examenului clinicoparaclinic incluzând: radiografia toracică, prin care s-a determinat infiltrație pulmonară bazal bilaterală; analize de laborator ((12/01/21): limf.8%, leucocitele $11,2\times10^9$, VSH 22mm/h, PCR 52 mg/l, d-dimerii 2.25 mk/ml, troponina cant.<0.5 ng/ml), inclusiv a fost colectat frotiu din nasofaringe SARS-CoV-2 – rezultatul fiind negativ (12/01/2021).

Pacienta s-a aflat în Centrul COVID-19 timp de 12 ore, iar după stabilizarea stării generale (TA 110/70 mmHg, FCC 88bpm, SaO2 pe O2 (canulă) 92%)), având în vedere testul (PCR) COVID19 negativ, anamnesticul cardiologic, datele clinice și paraclinice, a fost transferată, în mod urgent, la IMSP Institutul de Cardiologie, prin intermediul serviciului AMU. Pe parcursul transportării, starea pacientei s-a agravat, prin progresarea dispneei și instabilitate hemodinamică: TA 70/40 mmHg, FCC 110 bpm, FR 23, SaO2 88% (O2 terpaie prin canula), tegumente palide, reci, transpirate, zg.cardiace aritmice, atenuate, auscultativ în pulmoni murmur vezicular diminuat bazal bilateral, raluri umede unice bilateral, ECG – fibrilație atrială FCC 120-85 bpm, anurie (monitorizată prin cateter). Din secția UPU este internată direct în Blocul de Terapie Intensivă.

Istoricul bolii. Pacienta a fost diagnosticată cu valvulopatie reumatismală în 2005: stenoză mitrală moderată, regurgitare mitrală gr. III, tricuspidiană gr. II-III, atunci pentru prima dată a fost consultată de medicul cardiochirurg, refuzând corecția chirurgicală. În septembrie 2019 pacienta a fost spitalizată; din motivul apariției fibrilației atriale și a progresării IC, fiind inițiat tratamentul cu Warfarină, 3 mg. În ianuarie 2020 pacienta a fost spitalizată pentru prima dată în instituție specializată, din motivul progresării IC, cu acuze la: dispnee la efort fizic mic - moderat, palpitații cardiace, accese de dispnee nocturne, discomfort tip constrictiv retrosternal cu accentuare la efort, slăbiciune generală, cefalee moderată, vertij. Un INR:1.26 pe fon de tratament cu tab.Warfarină 1,5 mg. A fost stabilit diagnosticul clinic: Cardiopatie valvulară reumatismală: Stenoză mitrală moderată. Regurgitare mitrală gr. III, tricuspidiana gr. II-III. HTP severă. Fibrilație atrială persistenta, tahisistolica (09/2019), risc tromboembolic foarte înalt, hemoragic HAS-BLED 2p. IC II NYHA. Astm cardiac. Hipertensiune arteriala gr II, risc adițional foarte înalt. După indicația cardiochirurgului, pe 06/02/2020 a fost efectuată coronagrafie: Stenoză nesemnificativă pe DIA I, ulterior a fost efectuată corecție chirurgicală: *protezare VM, proteză mecanică st-jude med n 27 + annuloplastia VTr devega-cabrol*.

La momentul spitalizării în secția cardiochirurgie, pe ECG se atesta flutter atrial, postoperator - după reluarea ritmului propriu se determina ritm sinusal cu FCC-70 c/min. Ulterior pacienta a fost externată la 07/07/2020 pentru continuarea tratamentului specializat în secția de Reabilitare cardiacă.

Conform inscripției medicului curant, pacientei i s-a atras atenția la necesitatea administrării terapiei anticoagulante. A fost informată despre necesitatea monitorizării sistematizate a coagulogramei (IP, INR). Pacienta a fost avertizată despre riscurile, ce pot surveni în urma unei administrări de tratament anticoagulant incorect, inclusiv i s-a explicat și despre riscul hemoragic. Pacienta a administrat tratamentul anticoagulant regulat, dar nu cunoaște valorile INR-ului monitorizat ambulator, bazându-se doar pe sunetul medicului de familie, fiind limitat accesul din motiv de pandemie.

Tabelul 1

Istoricul bolii. Evoluția cronologică

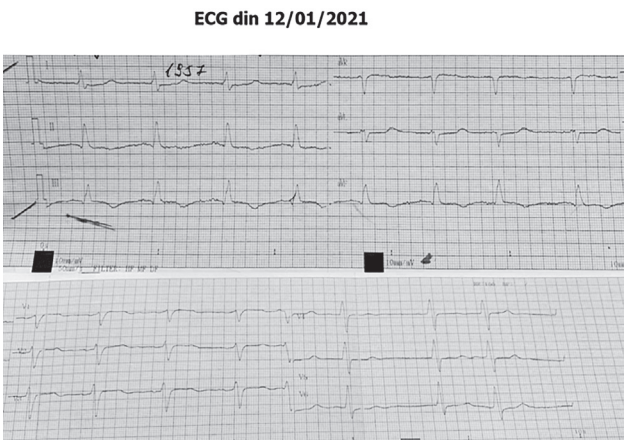
Perioada	Evenimentul
2005	Primar diagnosticată: Valvulopatie reumatismală, stenoză mitrală moderată, regurgitare mitrală gr. III, tricuspidiană gr. II-III. IC II NYHA. Hipertensiune arterială gr.II risc adițional înalt.
2019	Apariția fibrilației atriale și progresarea insuficienței cardiace. Inițierea Warfarinei, 3 mg.
ianuarie 2020	Spitalizare în IMSP Institutul de Cardiologie. Diagnosticul clinic: Cardiopatie valvulara reumatismală. Stenoză mitrală moderată. Regurgitare mitrală gr.III, tricuspidiană gr. II-III. HTP severă. Fibrilație atrială persistenta, tahisistolică (09/2019), risc tromboembolic foarte înalt, hemoragic HAS-BLED 2p. IC II NYHA. Astm cardiac. Hipertensiune arteriala gr.II, risc adițional foarte înalt.
06/02/2020	Coronarografie - Stenoză nesemnificativă pe DIA I.
29/06/2020	Corecție chirurgicală: protezare VM proteză mecanică St-Jude med n 27 + annuloplastie VTr devega-cabrol. INR la externare 2.8.
1-a zi (12/01/2021)	Internată în stare extrem de gravă în departamentul Triere COVID-19 cu suspecție la Infecție SARS Cov2 forma severă, pneumonie comunitară viruso-bacteriană bilaterală, insuficiență respiratorie acută.
Ziua a 2-a	Transfer la IMSP Institutul de Cardiologie. Pacienta în edem pulmonar acut, șoc cardiogen, insuficiență renală acută. EchoCG: semne de disfuncție cu semne de tromboză a protezei VM, Vmax pe proteza VM 3.7 m/sec., gr.54/32mmHg, insuf.gr.I. FE 25%. Tromboliză de urgență cu S. Actilyse.
Ziua a 3-a	Starea generală cu ameliorare semnificativă, TA 135/80 mmHg, FCC 74bpm, diureza – 1.600 ml. EchoCG la 24 h. – gradientul 16 mmHg, insuficiența intraprotetică grad I-II, insuficiența VAo gr.I-II, VTr gr.I-II. HTP moderată. PSAP 40-45 mmHg, FE 43%
Ziua a 4-a	SARS CoV2 de tip IgM 0.1 – Negativ, SARS CoV2 de tip IgG 0.8 – Negativ
25/01/2021	Externare în stare satisfăcătoare

După spitalizarea emergentă a pacientei (în BTI)-12/01/2021, au fost efectuate examenul clinic, investigații complete imagistice și de laborator.

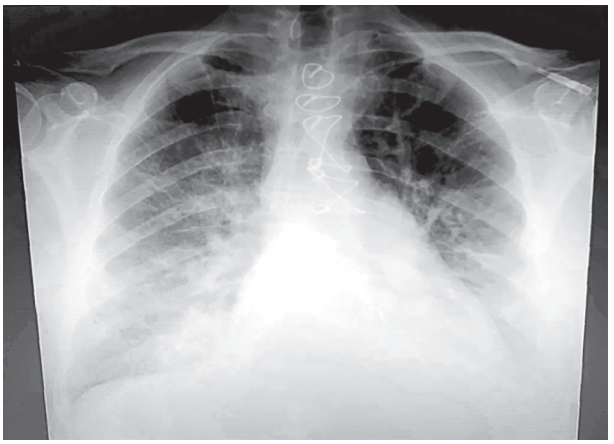
Debutul simptomaticii recente - 4 zile, prin progresarea dispneei și apariția subfebrilității.

La data de 13/02/2021 a fost repetată radiografia toracică, prin care s-au determinat semne de stază venoasă, infiltrație pulmonară bilateral, preponderent bazal, semne de hipertensiune pulmonara, sinusurile costo-diafragmale libere bilateral, cord: operat, dilatat transversal (*imaginea 2*).

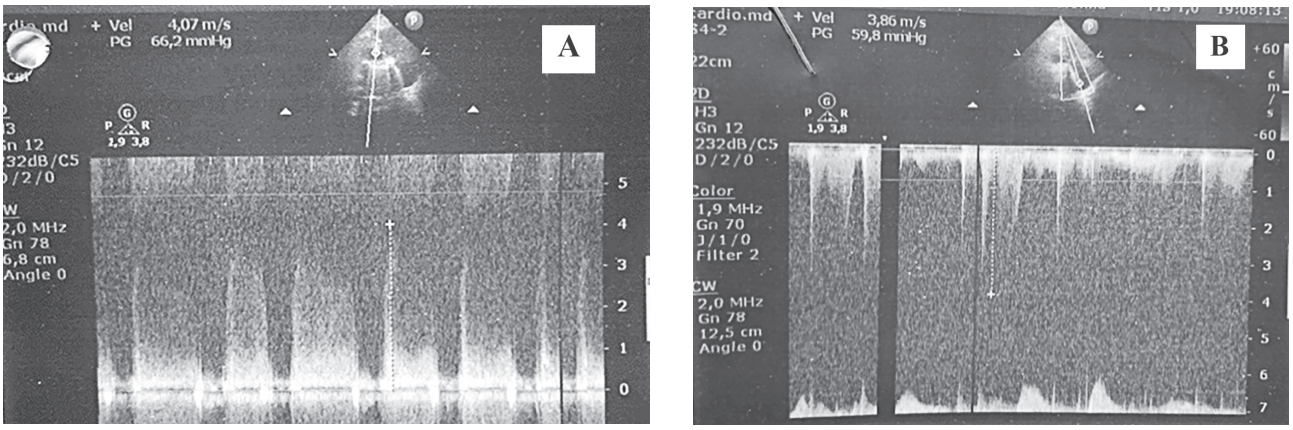
La echocardiografia efectuată de urgență (12/01/2021) s-a evidențiat: Ao ascendentă – 30 mm; Ad -49X68mm; Vd 43 mm, peretele ventrico-



Imaginea 1. ECG (12/01/2021) – ritm fibrilație atrială, FCC – 83-120 bpm, AEC vertical, bloc incomplet de ram drept al f.Hiss, semne de hipertrofie a m-lui VS



Imaginea 2. Radiografia toracică 13/01/2021: Câmpurile pulmonare: Semne de stază venoasă. Infiltrație pulmonară bilateral, preponderent bazal. Hilii pulmonari: HTP. Sinusurile costo-diafragmale: Libere bilateral. Cord: Operat. Dilatat transversal



Imaginea 3.

A – EchoCG 13:00 (la 4h după tromboliză), se atestă micșorarea gradientului de la 54mmHg, la 16 mmHg

B – **EchoCG 13/01/2021** – gradientul 16 mmHg, insuficiență intraprotetică grad I-II, insuficiență VAo gr.I-II, VTr gr.I-II. HTP moderată. PSAP 40-45 mmHg, FE 43%

lului - 5 mm, As 51X70 mm, PPVS -10 mm, HTP severă, PSAP 76 mm HG. Flux turbulent sporit la nivelul protezei VM, semne de disfuncție cu semne de tromboză a protezei VM, Vmax pe proteza VM 3.7 m/sec., gr.54/32mmHg (*imaginea 3*), insuf.gr.I. Dilatare considerabilă a AS, AD, VD. Funcția de pompă a m-lui VS este difuz redusă, FE 25%. Insuf. VAo grad III, VTR grad III. Dilatarea inelului fibros VTr – 36 mm. Lichid pleural din dreapta 400 ml.

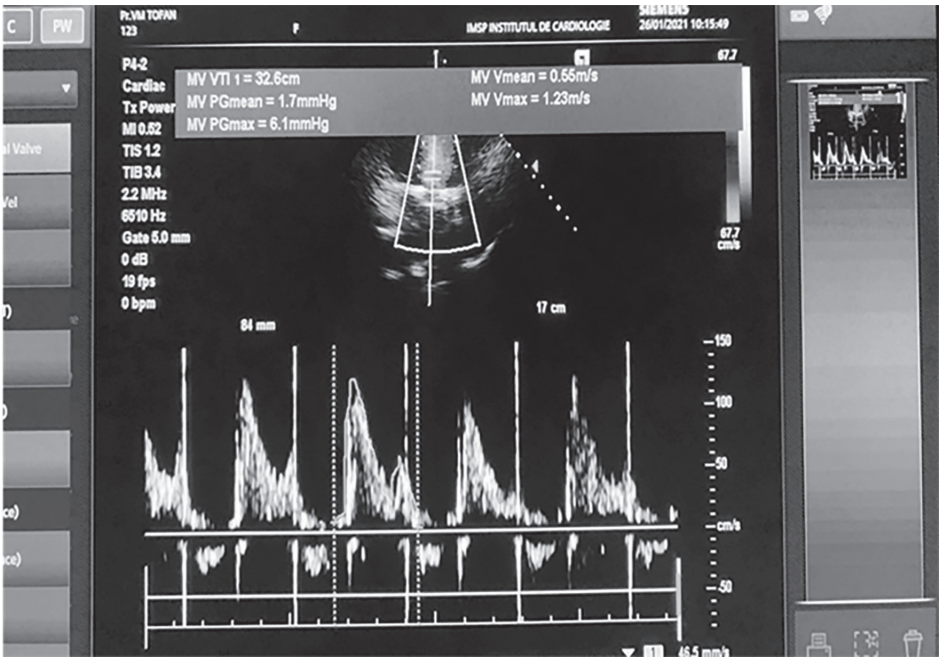
Investigațiile de laborator, colectate la internare, relatează prezența insuficienței poliorganice și polisistemice: urea 35.05 mml/l, creatinina 361.03 µmol/l, ALAT 1342 U/l, ASAT 1480 U/l, INR 1.37, IP 56.8, d-dimerii 5.37 ng/ml (*tabelul 2*).

Luând în considerație starea extrem de gravă a pacientei, cauzată de disfuncția de proteză mecanică mitrală, complicată cu șoc cardiogen și insuficiență renală acută, după indicații vitale se indica ***tromboliză cu sol. Actilyse 100 mg iv după schema (10 mg***

Tabelul 2.

Analize de laborator, evoluție cronologică

Analiza biochimică a sângelui	**13/01/2021**	**15/01/2021**	**25/01/2021**	**Valori de referință**
Bilirubină conjugată	3.00	3.00	4	mcmol/l (Ser)
Bilirubină totală	13.8	13	12	mmol/l (Ser)
Izoenzima creatinkinazei (CK-MB)	55.00	13.23	8	0 - 24 · U/L (Ser)
Creatinină	361.03	90.66	98.75	62 - 115 · µmol/L (Ser)
Uree	35.05	24.76	6.07	2.8 - 7.2 · mmol/l (Ser)
Potasiu	5.00	4.1	4.3	3.6 - 5.3 · mmol/l (Ser)
Sodiu	135.00	135	136	135 - 150 · mmol/l (Ser)
Clor	96.00	108	103	96 - 108 · mmol/l (Ser)
Colesterol HDL	1.34	-	-	0.9 - 1.9 · mmol/l (Ser)
Colesterol LDL	4.98	-	-	0 - 2.8 · mmol/l (Ser)
ALAT	1342.00	517	162	12 - 78 · mmol/l (Ser)
ASAT	1480.00	55	33	15 - 37 · U/ml (Ser)
Colesterol total	6.70	-		3.0 - 5.2 · mmol/l (Ser)
Glucoză	10.50	8.1	5.6	4.1 - 5.9 · mmol/l (Ser)
Trigliceride	0.83	-	-	0.6 - 1.85 · mmol/l (Ser)
Index protrombinic	56.80	63	25	**%**
INR	1.37	1.27	3.6	2.5-3.5 (Plasma)
D-dimeri NT proBNP	5.37	>10	2.25 909	0 - 0.5 · ng/ml (Ser) 0-300 ng/ml



Imaginea 4. Echocardiografie la externare

în bolus și 90 mg timp de 90 min), ulterior infuzie continuă de S. Heparin 1000 un/ora.

Rezultate obținute. La 4h după infuzie cu sol. Actilyse: stare cu ameliorare, dispneea s-a micșorat, SaO2 92%, TA 135/80 mmHg, diureza forțata (admin. sol. Furosemid 60 mg i/v) timp de 4h ~ 600 ml., cu scădere treptată a sol. Dopmin până la 3mcg/kg/min. După realizarea echoCG repetate la 4h – se atestă micșorarea gradientului de la 54mmHg - la 16 mmHg. Dinamica la 12h după infuzie cu sol. Actilyse: starea generală cu ameliorare semnificativă, dispnee moderată, raluri nu se auscultă, SaO2 92%, TA 135/80 mmHg, FCC 74bpm, diureza – 1.600 ml. ECG ritm sinusal. Investigațiile de laborator, colectate în dinamică, post-tromboliză, indică la o stabilizare a parametrilor: urea 8 mml/l, creatinina 98 μmol/l, ALAT 162 U/l, ASAT 33 U/l, INR 3.5, IP 25%, d-dimerii 0.37 ng/ml (tab.1).EchoCG la 24 h. de la tromboliză – gradientul 16 mmHg, insuficiență intraprotetică grad I-II, insuficiență VAo gr.I-II, VTr gr.I-II. HTP moderată. PSAP 40-45 mmHg, FE 43%.

EcoCG 25/01/2021: Normalizarea funcției protezei mitrale, Vmax.pe proteza VM 1.7m/s, gradientul max. 6/2 mmHg, Insuficiență intraprotetică gr.I, AS 51, AD 38x56 mm, FE 55%, HTP moderată PPSAP 35-40mmHg.

Starea pacientei cu stabilizare evidentă, externată după 13 zile de spitalizare.

Diagnostic diferențial:

- **Pneumonie virală COVID-19 -** pacienta cu semne similare de evoluție a infecției virale, provocată de SARS-Cov2: subfebrilitate, dispnee, slăbiciune generală marcată, r-grafic afectare pulmonară, d-dimeri și PCR crescute, leucocitoză, dar frotiu SARS-COV2 – negativ**.**
- **Tromboembolie pulmonară -** starea pacientei gravă, dispnee, SaO2-88%, instabilitate hemodinamică, d-dimeri – 2,25 ng/ml. Scorul de probabilitate Wells - 1,5 puncte, risc redus. ECHOCG - excluderea TEAP.
- **Endocardită infecțioasă valvulară protetică -** Spitalizările multiple, subfebrilitatea, leucocitoza, PCR crescută, pneumonia în anul precedent au generat întrebarea dacă a avut endocardită infecțioasă.
- **Endocardită trombotică nebacteriană recurentă (NBTE).** NBTE recurent a rămas în diferențial, cu posibile etiologii, inclusiv o malignitate ocultă, tulburare autoimună sau sindrom antifosfolipidic (APS).

Discuții. Tromboza valvulară cardiacă protetică (TVP) este o complicație gravă și urgentă și este legată de tipul și poziția valvei.[7] Managementul TVP rămâne controversat. În prezent nu există studii randomizate controlate, care să favorizeze intervenția chirurgicală în locul trombolizei. Tratamentul chirurgical este asociat cu un risc ridicat de mortalitate, pe de altă parte, terapia trombolitică pentru tromboza valvei protetice stângi este asociată cu embolizare cerebrală, sângerare și tromboză recurentă a valvei protetice.[8-10]

Terapia recomandată pentru pacienții cu valvă protetică pe stânga cu semne de tromboză și simpto-

me a insuficienței cardiace CF 3 sau 4 (NYHA) este o intervenție chirurgicală urgentă în conformitate cu recomandările Colegiului American de Cardiologie/ American Heart Association (ACC / AHA). Terapia fibrinolitică trebuie luată în considerare în cazul în care intervenția chirurgicală prezintă un risc ridicat sau nu este disponibilă.[2,11] De asemenea, înlocuirea de urgență a valvelor se recomandă, pe motiv de tromboză obstructivă, la pacienții cu boală critică, fără comorbiditate gravă (clasa I), în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2017.[2] În cazul instabilității hemodinamice, ghidurile au recomandat tPA 10 mg bolus și 90 mg perfuzie intravenoasă în 90 de minute cu heparină nefracționată (UFH) sau streptokinază 1,5 milioane de unități în 60 de minute fără UFH.

Rata trombolizelor de succes au fost raportate în proporții, variind de la 71% la 91%. Durata până la apariția trombozei este variabilă. Unii autori au raportat tromboză în 10 zile, legată de trombocitopenia indusă de heparină [12,13], în timp ce unii autori au raportat tromboze tardive, până la 32 de ani de la înlocuirea valvei metalice. Fibrinoliza aplicată în tromboza cronică sau în prezența pannusului este mai puțin probabil să aibă succes în protezele mitrale.[9] Complicațiile legate de tratamentul trombolitic nu sunt mai puțin frecvente. Ratele de deces au fost raportate de la 2,8 până la 11,8%, iar accidentul vascular cerebral a fost de 4,4-6,7%. [14.]Cu toate acestea, Ermis și colab.[16] au raportat rate similare de rezolvare completă, complicații ischemice și hemoragice în tromboliză sau chirurgie. Ei au ajuns la concluzia că terapia trombolitică este eficientă și mai sigură decât intervenția chirurgicală pentru grupuri specifice de pacienți, care aveau IC clasa funcțională 3/4. În cazul nostru, tratamentul trombolitic a avut succes, iar parametrii ecocardiografici al protezei mitrale au fost îmbunătățiți.

Tratamentul cu anticoagulante indirecte întâmpină dificultăți în utilizarea pe larg în practica clinică, din cauza specificului farmacologic al medicamentului (debut lent, doze variabile, interacţiuni medicamentoase, influenţa unor produse alimentare), care impune necesitatea de monitorizare strictă şi atentă a anticoagulării, folosindu-se raportul internațional normalizat (INR). Complianța pacientului rămâne cheia unui tratament bine condus, deoarece omiterea, chiar și a unei doze, poate crește riscul de evenimente tromboembolice, iar administrarea din eroare a unor doze excesive crește riscul hemoragic. Pe timpul pandemiei COVID 19, pacienții care cronic administrează ACO, având necesitate stringentă în monitorizarea frecventă a indicelor de laborator „au fost prinși în capcană", întâmpinând dificultăți majore în realizarea controlului, fiind semnificativ redus accesul la laborator și consult medical, ceea ce a condus la statut procuagulant în cazul pacientei noastre.

Pe de altă parte, în caz de apariție a dispneei accentuate sau de un eventual eveniment embolic, la un pacient cu proteză valvulară trebuie exclusă prioritar și prompt tromboza de proteză. Pe timp de pandemie, la un pacient cu subfebrilitate și semne de insuficiență respiratorie, primar se suspectă infecția virală, pentru excluderea căreia se pierde timp (în cazul pacientei noastre - 12h pentru excluderea infecției virale SARS-COV2,), care poate juca un rol major în rezultatul final, inclusiv unul fatal.

Așa dar, analiza riscurilor și a beneficiilor trombolizei trebuie efectuată prin prisma caracteristicilor pacientului și a resurselor locale disponibile. Tromboliza trebuie luată în considerare la pacienții în stare critică, pentru care intervenția chirurgicala prezintă un risc vital.

De luat aminte:

- Tromboza obstructivă de proteză trebuie suspectată prompt la orice pacient (cu orice tip de proteză), care prezintă dispnee accentuată sau un eveniment embolic. ·
- Analiza riscurilor și a beneficiilor trombolizei trebuie efectuată prin prisma caracteristicilor pacientului și a resurselor locale disponibile.
- Diagnosticul trebuie confirmat prin ETT şi ETE, cinefluoroscopie sau scanarea CT, dacă este disponibilă imediat.
- Înlocuirea valvulară de urgenţă este recomandată pentru tromboza obstructivă a valvei protetice la pacienţii critici fără contraindicaţie pentru chirurgie.
- Tromboliza ar treb ui luată în considerare în cazul:
  - pacienților în stare critică, care nu ar supraviețui unei intervenții chirurgicale;
  - situațiilor în care chirurgia nu este disponibilă imediat;
  - trombozei protezei tricuspidiene sau pulmonare.

Bibliografie

1. Ozkan M, Gunduz S, Biteker M, et al. *Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: the TROIA trial*. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:206–16.

2. Baumgartner, Helmut; Falk, Volkmar; Ruschitzka, Frank; Windecker, Stephan; et al; *ESC Scientific Document Group (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* European Heart Journal, 38(36):2739-2791.

3. Garg J, Palaniswamy C, Pinnamaneni S, et al. *Prosthetic valve thrombosis: diagnosis and management.* Am J Ther. 2016;23:e252–5.

4. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T.et al *Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspect and surgical management.* J Am Coll Cardiol 199117646–650.

5. Kontos GH, Schaff HV. Orszulak T A. Puga FJ. Pluth JR. Danielson GK. *Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management*. Ann Thorac Surg 1989;48:60-5.

6. Edmunds LH. *Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses.* Ann Thorac Surg 1982;34:%-104.

7. Herijgers P, Verhamme P. *Improving the quality of anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves: what are we waiting for?* Eur Heart J 2007;2013:2424–6.

8. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. *Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases.* Arch Cardiovasc Dis 2009;2013:269–77.

9. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, et al. *Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results.* Am Heart J 2000;2013:906–16.

10. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Morlans-Hernandez K, et al. *Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis: a study of 68 patients.* J Thromb Thrombolysis 2006;2013:185–90.

11. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. *ACC/AHA 2006 guidelines for management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation 2006;2013:84–231.

12. Ricome S, Provenchere S, Aubier B, et al. *Two cases of valvular thrombosis secondary to heparin-induced thrombocytopenia managed without surgery*. Circulation 2011;2013:1355–7.

13. Cziraki A, Ajtay Z, Agnes N, et al. *Early post-operative thrombosis of the prosthetic mitral valve in patient with heparin-induced thrombocytopenia.* J Cardiothorac Surg 2012;2013:23–8.

14. Keuleers S, Herijgers P, Herregods MC, et al. *Comparison of surgery versus thrombolysis as a first line therapy for prosthetic heart valve thrombosis*. Am J Cardiol 2011;2013:275–9.

15. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia J, et al. *Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management.* Int J Cardiol 2006;2013:1–6.

16. Ermis N, Atalay H, Altay H, et al. *Comparison of fibrinolytic versus surgical therapy in the treatment of obstructive prosthetic valve thrombosis: a single-center experience.* Heart Surg Forum 2011;2013:87–92.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” este o ediţie ştiinţifică periodica, în care sunt publicate articole ştiinţifice de valoare fundamentală şi aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din tară şi de peste hotare, informaţii despre cele mai recente noutăţi în ştiinţă şi practica medicală, invenţii şi brevete obţinute, teze susţinute pentru titlul de doctor şi de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărţi şi reviste, referate din literatura de specialitate, corespondente (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacţia revistei „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la doua intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură fată a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituţiei în care a fost elaborată lucrarea respectiva, confirmata prin stampila rotundă) şi două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoţite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacţia revistei pe adresa: MD-2001, Chişinău, bd. Stefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicaţii medicale.

5. Una şi aceeaşi 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 conţinutul lucrării;

b) prenumele şi numele complet ale autorului, titlurile ştiinţifice, denumirea instituţiei unde activează autorul;

c) introducere, materiale şi metode, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografie

d) rezumatele să conţină titlul, nume, prenume şi cuvinte cheie în limbile română, engleză şi rusă;

e) referinţele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele şi iniţială prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internaţională), anul apariţiei, 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 depăşi 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagina 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 ½ pagina tip A4, iar numărul tabelelor şi 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 rezoluţie de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele trebuie să corespundă principiului antiplagiat. De prezentat Declaraţie pe proprie răspundere privind respectarea drepturilor intelectuale în elaborarea articolului

10. Articolele trebuie să dispună de CZU

11. Articolele ce nu corespund cerinţelor menţionate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

12. Redacţia nu poarta răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACTIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина „ является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнении, предложении, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина„ в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

а) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

б) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

в) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) резюме должны содержать название, имя, фамилию и ключевые слова - на румынском, английском и русском языках;

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала.Пример:. 11. Devaney E. J.,*Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience,* Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7.Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата А4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи должны соответствовать принципу антиплагиата. При разработке статьи представить Декларацию об ответственности за соблюдение интеллектуальных прав.

10. Статьи должны иметь УДК.

11. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

12. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1.The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) The summaries must contain the title, name, surname and keywords in Romanian, English and Russian;

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than S A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles must comply with the anti-plagiarism principle. To present a Declaration on one’s own responsibility regarding the observance of intellectual rights in the elaboration of the article

10. Articles must have a UDC.

11 The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification

12. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

Lista fondatorilor publicaţiei periodice „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale”

1. Academia de Ştiinţe a Moldovei.
Adresa juridică: MD 2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Ion Mereuță, dr. hab. în șt. med., prof. univ., redactor-sef al „Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei. Stiinte Medicale”

2. Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”.
Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Emil Ceban, dr. hab. în șt. med., prof. univ., rector

3. Universitatea Liberă Internaţională din Moldova.
Adresa juridică: MD 2012, Chişinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Ilian Galben, dr. în econ., conf. univ., rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 29.

Reprezentant – Andrei Uncuța, MMSP, director

5. IMSP Institutul de Cardiologie.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, dr. în șt. med., conf. cercet., director

6. IMSP Institutul Oncologic.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 30.

Reprezentant – Larisa Catrinici, MEMP, director

7. Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Sănătăţii Mamei şi Copilului.
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, dr. în șt. med., conf. univ., director

8. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandru, MMSP, director

9. IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie.
Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh, dr. hab. în șt. med., prof. univ., director

10. Centrul Naţional de Sănătate Publică.
Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Vasile Guștiuc, dr. în șt. med., director adjunct

11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.
Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, dr. hab. în șt. med., prof. univ., director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” oferă spaţiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producţiei lor, organizaţiilor care se ocupă cu importul şi exportul medicamentelor, instituţiilor de cercetări ştiinţifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activităţii lor şi a realizărilor obţinute, instituţiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiţionale şi moderne, experienţei avansate, şi altor organizaţii.

Bun de tipar 24.04.2021
Format 60x84/8
Coli de tipar 30,5
Tiraj ex. 50 ex.

Tipografia "Capațina Print" SRL
str. Columna, 170